

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicología Básica II
(Procesos Cognitivos)



TESIS DOCTORAL

**Déficit cognitivo en pacientes con primer episodio psicótico :
alteraciones neuropsicológicas y psicofisiológicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Isabel Morales Muñoz

Directores

Gabriel Rubio Valladolid
Rosa Jurado Barba
Sara Fernández Guinea

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicología Básica II,
Procesos cognitivos



**DÉFICIT COGNITIVO EN PACIENTES CON PRIMER EPISODIO
PSICÓTICO: ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS, y
PSICOFISOLÓGICAS**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Isabel Morales Muñoz

Bajo la dirección de los Doctores:

Gabriel Rubio Valladolid

Rosa Jurado Barba

Sara Fernández Guinea

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGIA



**“DÉFICIT COGNITIVO EN PACIENTES CON PRIMER
EPISODIO PSICÓTICO: ALTERACIONES
NEUROPSICOLÓGICAS Y PSICOFISIOLÓGICAS”**

TESIS DOCTORAL

Directores:
Gabriel Rubio Valladolid
Rosa Jurado Barba
Sara Fernández Guinea

Autora: Isabel Morales Muñoz

Madrid, 2014

“Progress depends on our brain. The most important part of our brain, which is neocortical, must be used to help others and not just to make discoveries.”
(Rita Levi-Montalcini)

“El progreso depende de nuestro de cerebro. La parte más importante de nuestro cerebro, la neocortical, hay que usarla para ayudar a los demás y no solo para hacer descubrimientos”.

A mis padres y a mi hermano

Agradecimientos

Un trabajo de años de esfuerzo, dedicación, nervios, frustraciones y finalmente logros y satisfacciones nunca hubiese sido posible sin la ayuda y apoyo de personas tan importantes en mi vida personal y profesional.

En primer lugar, quiero agradecer de todo corazón todo el apoyo que desde siempre he recibido de mis padres y mi hermano. A mi padre, por enseñarme siempre que la constancia, el esfuerzo, pero sobre todo la bondad y la ayuda son las mejores armas para conseguir lo que pretendemos. A mi madre, por haberme apoyado siempre incondicionalmente, y por estar siempre tan orgullosa de mí. A Rodri, el mejor polo opuesto que jamás podría haber tenido en esta vida: gracias por haberme cuidado y protegido durante mis 29 años, por abrirme los ojos tantas veces y por enseñarme otra forma de ver la vida. A los tres, simplemente, GRACIAS, por ser la fuente de energía que siempre me ha hecho seguir adelante y por estar a mi lado siempre, a cada momento.

Este trabajo jamás hubiese sido posible sin la ayuda de Rosa, la persona que me abrió “las puertas” del Hospital 12 de Octubre hace 6 años, y que juntas nos embarcamos en un viaje que finalmente ha tenido sus frutos. Gracias por creer siempre en mí, por abrirme la curiosidad de la investigación y por cuidarme siempre, tanto en lo profesional como en lo personal. A Gabriel, por su calma, entusiasmo, optimismo y por todos los conocimientos que me ha enseñado durante estos años. A Sara, por confiar en mí, por sus ánimos y por todo su apoyo; y en especial, gracias por su gran ayuda en esta recta final de la tesis, facilitándome tanto las cosas.

Este trabajo no lo podría haber acabado nunca si no hubiese tenido conmigo a un gran equipo en el Hospital 12 de Octubre, y no sólo de compañeros de trabajo, sino de verdaderos amigos a mi lado. Gracias a Vanesa, por demostrarme lo que una gran amiga y compañera de trabajo significan todo en una persona; a Mariajo, Rafa, Cris, y Diana, por ayudarme en mi trabajo, por sacarme siempre una sonrisa, y por acompañarme siempre en mi ‘descubrimiento de Madrid’; a Paquita, por enseñarme el verdadero valor de la neuropsicología y de la psicología, por todo su cariño; a Carmen, por su gran ayuda en todos los registros de esta tesis, y por cuidarme tanto; y a Elo, por todo su cariño.

Y en estos años he tenido la posibilidad de conocer y trabajar con grandes profesionales que han aportado sus conocimientos y experiencia a este trabajo. Gracias a Pilar Casado, Stephan Moratti, Bryan Strange, y Antígona Martínez. Y especial mención a José Criado y a Steven Hillyard: a José, gracias por todos sus buenos consejos y apoyo, por leer detenidamente cada una de las líneas de esta tesis y por aportarme nuevas ideas; y a Steve, un ejemplo humano y profesional a seguir en esta vida.

A mi ‘familia’ en San Diego; a esas personas que hicieron mis meses allí una experiencia inolvidable; a quienes abrieron las puertas de su laboratorio acogiéndome como a una más: a Steve, Antígona, Jenny, Javi, Lavanya, Matt, Michael, Wen-Fen, Ani, Chiara y Wein; y a esas personas que hicieron que San Diego fuese mi segunda casa: especialmente a Javi, Irma, Azu y Suzanne, por ser mi pequeña familia americana, y todavía más importante, por seguir siéndolo.

A mis amigos, por creer en mí, por ser el motor que me ha dado energía para seguir haciendo lo que me entusiasmaba, porque sabía que siempre iban a estar ahí. A Esther, por estar siempre a mi lado. A Elena, por ser una gran compañera de piso y comprenderme y apoyarme cada día. A mi cuadrilla de la Uni: a Nere, Alo, Zahira, Xandra, Lore y Yeray; y a mi cuadrilla de siempre: Jenny, Cris, Zuri, Leire y Patri. Amigos que siempre han estado incondicionalmente para mí, aceptando que me fuese a distintos lugares, pero siempre esperándome con los brazos abiertos a mi regreso, y haciendo que mi agenda en Vitoria siempre estuviese completa.

A todas esas personas que durante estos años han aparecido en mi camino, y que sin saberlo o sabiéndolo han aportado su parte para conseguir que mis logros profesionales y personales hayan tenido finalmente su fruto. Son muchas las personas que me vienen a la cabeza: a todas ellas, gracias.

Y por último, cómo olvidar a mis pacientes de este estudio. Personas con nombre y apellido (y no números) que me han ayudado, no sólo a conseguir datos, registros, puntuaciones..., sino lo más importante, a entender que la vida es un camino que vamos creando cada día, y que a pesar de que pueden aparecer baches y obstáculos, merece la pena vivir y luchar por ella. A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

ÍNDICE

Agradecimientos	5
Listado de abreviaturas	10
Resumen	12
Abstract	15
1. INTRODUCCIÓN	18
1.1. Concepto de Esquizofrenia	19
1.1.1. La importancia del deterioro cognitivo en esquizofrenia	22
1.1.2. Psicosis	25
1.1.3. Primer episodio psicótico	26
1.1.3.1. Deterioro cognitivo en pacientes con primer episodio psicótico	28
1.2. Potenciales relacionados con el evento	32
1.2.1. Breve historia sobre los potenciales relacionados con el evento	32
1.2.2. Descripción de los potenciales relacionados con el evento	34
1.2.3. Características de los potenciales relacionados con el evento	35
1.2.4. Clasificación de los potenciales relacionados con el evento	36
1.2.5. Bases fisiológicas de los potenciales relacionados con el evento	36
1.2.6. Ventajas de los potenciales relacionados con el evento	37
1.2.7. Desventajas de los potenciales relacionados con el evento	37
1.2.8. Algunos aspectos conceptuales a tener en cuenta para interpretar los potenciales relacionados con el evento	38
1.3. Distintos componentes de los potenciales relacionados con el evento	40
1.3.1. Componente P3	40
1.3.1.1. Subcomponentes del componente P3: P3a y P3b	42
1.3.2. Componente de los potenciales relacionados con el evento para medir el filtrado sensorial	45
1.3.2.1. Componente P50	46
1.3.2.2. Componente N1	47
1.3.2.3. Componente P2	48
1.3.3. Otros componentes de los potenciales relacionados con el evento	49
1.3.3.1. Componente de disparidad (en inglés, Mismatch Negativity, MMN)	49
1.3.3.2. Componente P1	49
1.4. Inhibición prepulso	50
1.5. Batería Cognitiva Consensuada MATRICS	52
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	55
2.1. Justificación	56
2.2. Objetivos	58
2.3. Hipótesis	59
3. MATERIALES Y MÉTODOS	61
3.1. Participantes	62

3.2. Metodología	63
3.2.1. Batería Cognitiva Consensuada MATRICS	63
3.2.2. Inhibición prepulso	64
3.2.3. Potenciales relacionados con el evento	64
3.3. Procedimiento	66
3.3.1. Batería Cognitiva Consensuada MATRICS	66
3.3.2. Inhibición prepulso	69
3.3.3. Potenciales relacionados con el evento	70
3.3.3.1.Paradigma P3	70
3.3.3.2.Paradigma de filtrado sensorial de doble click	71
3.4. Análisis estadístico	73
4. RESULTADOS	75
4.1. Variables sociodemográficas	76
4.2. Resultados neuropsicológicos	76
4.3. Resultados en inhibición prepulso	77
4.4. Resultados paradigma P3	78
4.4.1. Componentes de los potenciales relacionados con el evento tempranos	78
4.4.2. P2	79
4.4.3. Intervalo P3 temprano	80
4.4.3.1.Electrodos posteriores (P3/P4/Pz)	80
4.4.3.2.Electrodos anteriores (FP1/FP2/F7/F8/Fz)	81
4.4.4. Intervalo P3 tardío	81
4.4.4.1.Electrodos posteriores (P3/P4/Pz)	81
4.4.4.2.Electrodos anteriores (FP1/FP2/F7/F8/Fz)	82
4.5. Resultados paradigma doble click de filtrado sensorial	83
4.5.1. P50	83
4.5.2. N1	84
4.5.3. P2	85
4.6. Correlaciones y regresiones entre medidas neuropsicológicas y psicofisiológicas	87
4.6.1. Correlaciones	87
4.6.2. Regresiones	89
5. DISCUSIÓN	90
5.1. Alteraciones neuropsicológicas en la Batería Cognitiva Consensuada MATRICS	91
5.2. Alteraciones psicofisiológicas en inhibición prepulso	94
5.3. Alteraciones en componentes de los potenciales relacionados con el evento en paradigma P3	96
5.4. Alteraciones en componentes de los potenciales relacionados con el evento en paradigma de filtrado sensorial de doble click	101
5.5. Relaciones entre las medidas neuropsicológicas y psicofisiológicas	107
5.6. Limitaciones del presente trabajo de investigación	114
5.7. Implicaciones	117
5.8. Puntos fuertes del presente estudio	119

5.9. Líneas de estudio para futuras investigaciones	120
6. CONCLUSIONES FINALES	123
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126
8. ANEXOS I: TABLAS	146
9. ANEXOS II: FIGURAS	159

LISTADO DE ABREVIATURAS

μV	Microvoltio
BACS-SC	Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia: Codificación de símbolos (en inglés, <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding</i>)
BVMT-R	Test de Memoria Visuoespacial Breve-Revisado (en inglés, <i>Brief Visuospatial Memory Test—Revised</i>)
CPT-IP	Test de Rendimiento Continuo-Pares idénticos (en inglés, <i>Continuous Performance Test—Identical Pairs</i>)
dB	Decibelios
dB/oct	Decibelios por octava
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
HVLT-R	Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (en inglés, <i>Hopkins Verbal Learning Test—Revised</i>)
Hz	Hercio
IPP	Inhibición pre-pulso
k Ω	Kiloohmio
LNS	Test de Span de Letras y Números (en inglés, <i>Letter-Number Span Test</i>)
MCCB	MATRICES Consensus Cognitive Battery
ms	Milisegundos
MSCEIT	Test de Inteligencia Emocional Mayer–Salovey–Caruso
PEP	Primer Episodio Psicótico
PREs	Potenciales Relacionados con el Evento

TMT-A	Test del Trazo: Parte A (en inglés, Trail Making Test: Part A)
WMS-SS	<p>Escala de Memoria de Wechsler-Tercera Edición: Span espacial</p> <p>(en inglés, <i>Wechsler Memory Scale—Third Edition: Spatial Span</i>)</p>

RESUMEN

Ya en tiempos de Kraepelin, hace más de 100 años, el estudio de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia fue considerado un aspecto de gran importancia. Desde entonces, mucha ha sido la investigación que se ha centrado en estudiar el funcionamiento cognitivo en estos pacientes. Sin embargo, la bibliografía al respecto describe una amplia variedad de alteraciones, utilizando diferentes perspectivas y orientaciones, sin que exista todavía un consenso que permita abordar de un modo fiable las alteraciones más específicas de esta enfermedad. Otro aspecto importante que hay que tener en cuenta es el concepto de esquizofrenia en sí mismo, ya que éste engloba a una gran variedad de pacientes, sin considerar aspectos como los efectos de la medicación, la evolución de la propia enfermedad, o variables como el abuso de sustancias asociado a dicha enfermedad. Por lo tanto, es importante enfocar la investigación en esquizofrenia en poblaciones homogéneas de pacientes, como es el caso de la población de sujetos que han sufrido un primer episodio psicótico (PEP). Así, el objetivo principal del presente trabajo de investigación fue estudiar las alteraciones cognitivas en una muestra de pacientes diagnosticados de PEP utilizando dos diferentes perspectivas: la neuropsicológica y la psicofisiológica. Además, un segundo objetivo fue determinar hasta qué punto las alteraciones en los niveles más automáticos del funcionamiento cognitivo pueden llegar a predecir las alteraciones en niveles más complejos en los pacientes con PEP. De este modo, podríamos aunar cuáles son los déficits más relevantes en esquizofrenia. Para ello, utilizamos una muestra compuesta de 38 pacientes con PEP, derivados por el servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre, y 38 controles pareados por sexo y edad. Para la evaluación neuropsicológica utilizamos la Batería Cognitiva Consensuada MATRICS (MCCB), y para la evaluación psicofisiológica la Inhibición Prepulso (IPP) y los Potenciales Relacionados con el Evento (PRE), y más concretamente el paradigma de P3 y el paradigma de doble-click para el estudio del filtrado sensorial. Nuestros resultados mostraron cómo en el funcionamiento neuropsicológico, los pacientes con PEP estaban deteriorados en todos los dominios cognitivos que engloba la MCCB, siendo las alteraciones en atención/vigilancia y velocidad de procesamiento las más destacadas. En cuanto a la IPP, los pacientes mostraron déficits en los niveles más automáticos del filtrado sensorial. En relación a los PRE, en el paradigma de doble click, los pacientes mostraron alteraciones en los niveles más conscientes de la atención, y en el paradigma P3 los componentes más tardíos fueron los que aparecían alterados en los pacientes en comparación con los controles. En cuanto a los resultados sobre el

segundo objetivo, encontramos que en los pacientes con PEP los déficits más destacados aparecían en los niveles de la atención y la velocidad de procesamiento, y dentro de estos dominios las alteraciones en los niveles más iniciales y automáticos determinaban la aparición en niveles atencionales más complejos. Nuestros resultados sugieren que si bien desde las fases más iniciales de la esquizofrenia aparecen déficits en el funcionamiento cognitivo, son las alteraciones en la atención y en la velocidad de procesamiento las más destacadas. Además, dichos déficits se encuentran desde los niveles más automáticos, siendo estas alteraciones las que determinan la aparición de deterioro en estadios más avanzados de la atención. Por lo tanto, la investigación y la intervención en esquizofrenia deberían centrarse en la importancia que el funcionamiento en los niveles más básicos de la cognición ejerce en los pacientes con esquizofrenia, desde las fases más iniciales de la enfermedad.

ABSTRACT

In times of Kraepelin, more than 100 years ago, the study of the cognitive impairments in schizophrenia was already considered an issue of great relevance. Since then, there has been many research focused on studying the cognitive functioning in these patients. However, the studies describe a wide variety of impairments, using different approaches and perspectives, and there is still no consensus that allows to reliably tackle the most specific impairments within this disease. Another important issue to consider is the term of schizophrenia per se, as it involves a great variety of patients, but without regarding other features such as medication effects, the progress of the disease, or variables such as substance abuse. Therefore, it is important to consider the research in schizophrenia within homogenous populations of patients, such as those populations of subjects suffering from first episode psychosis (FEP). Thus, the main objective of this current research was to study the cognitive impairments in patients diagnosed with FEP using two different perspectives: the neuropsychological and the psychophysiological. Furthermore, a second objective was to determine to which extension the impairments within the most automatic levels of cognitive functioning can predict the impairments in more complex levels within patients with FEP. This way, we could unify the most relevant deficits in schizophrenia. To do this, we used a sample composed of 38 patients with FEP from the Hospital 12 de Octubre, and 38 controls matched by gender and age. For the neuropsychological assessment we used the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), and for the psychophysiological assessment the prepulse inhibition (PPI), and the Event-related potentials (ERP), and more specifically the P3 paradigm and the double-click paradigm for the study of sensory gating. Our results showed that within the neuropsychological functioning, FEP patients were impaired in all the MCCB cognitive domains, being the impairments in attention/vigilance and processing speed the most notorious. Regarding PPI, patients showed deficits at the most automatic levels of sensory gating. Within ERP, in the double-click paradigm FEP patients showed impairments in the conscious levels of attention, and in P3 paradigm the latest components were the ones that were impaired compared to controls. Regarding the results from the second objective, we obtained that the most notorious deficits in patients with FEP appeared in the levels of attention and processing speed, and within these domains the impairments at the initial and automatic levels determined the onset of impairments at later levels. Our results suggest that although there are deficits in cognitive functioning since the most initial stages of schizophrenia, the impairments in attention and processing speed are the most relevant

ones. Moreover, these deficits appear since the most automatic levels, and these deficits determine the onset of impairments in later stages of attention. Therefore, research and intervention in schizophrenia should focus on the relevance that functioning in the basic levels of cognition exert in patients with schizophrenia, since the earliest stages of this disease.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia se considera una enfermedad mental crónica e incapacitante que afecta a millones de personas en todo el mundo (Gupta y Kulhara, 2010). Aproximadamente, un uno por ciento de la población acaba desarrollando esquizofrenia a lo largo de su vida. A pesar de que esta enfermedad llega a afectar tanto a hombres como a mujeres por igual, ésta aparece antes en los hombres, normalmente al final de la adolescencia o al inicio de la década de los veinte, mientras que en las mujeres suele debutar en la década de los veinte o al inicio de los treinta años. Las personas con esquizofrenia padecen normalmente síntomas que resultan aterradores para quien los vivencia, tales como la escucha de voces internas, o la presencia de pensamientos de que otras personas leen sus mentes, controlan sus pensamientos o planean hacerles daño (Cannon y Jones, 1996). Estos síntomas acaban provocando la aparición en la mayoría de las ocasiones de un sentimiento de miedo constante y generalizado, y estos pacientes se acaban retrayendo y aislando de su entorno. Su discurso o conducta suele ser desorganizado, de tal modo que puede resultar incomprensible para las personas que les rodean. A pesar de que los tratamientos que actualmente están disponibles pueden aliviar muchos de estos síntomas, la mayoría de los pacientes con esquizofrenia continúan sufriendo algunos de los síntomas a lo largo de toda su vida. Por lo tanto, resulta de gran importancia continuar con la investigación en esquizofrenia, incluyendo nuevas perspectivas y nuevos modelos teóricos, con el objetivo de conseguir finalmente una mejor calidad de vida de estos pacientes y asegurarles una reincorporación plena en el entorno social y laboral.

Los primeros signos de la esquizofrenia aparecen normalmente como cambios en la conducta que resultan confusos o incluso chocantes, tanto para el propio paciente como para los de su alrededor (Harrison, 1999). Por otra parte, la aparición repentina de síntomas psicóticos graves se refiere a una fase aguda de la esquizofrenia. La psicosis, una condición común en esquizofrenia, es un estado de alteración mental que viene marcado por la aparición de alucinaciones (distorsiones de la percepción sensorial), y/o delirios (creencias personales falsas pero todavía fuertemente sostenidas que son el resultado de una incapacidad para separar las experiencias reales de las irreales) (Heckers y cols., 1999). Otros síntomas menos obvios como el aislamiento o retraimiento social, o el discurso, pensamiento o comportamiento inusual pueden preceder, ir conjuntamente con, o seguir a los síntomas psicóticos.

El estudio de la etiología específica de la esquizofrenia continúa, aunque las perspectivas han ido cambiando conforme la investigación ha ido avanzando. Varios han sido los factores que se han estudiado como posible causa de esta enfermedad, desde factores psico-dinámicos a genéticos. Sin embargo, la propuesta actual y que todavía se sigue sosteniendo de que la esquizofrenia es una enfermedad cerebral orgánica, remonta a la época de Kraepelin, quien hace ya más de 100 años describió el síndrome que hoy conocemos como esquizofrenia, y que él denominó “dementia praecox” (Harrison, 1999). A mediados del siglo XIX, psiquiatras europeos empezaron a describir trastornos de causas desconocidas, que normalmente afectaban a la gente joven y que progresivamente acababan generando un deterioro crónico (Jablensky, 2010). En Francia, Morel (1869) se refería a estos casos como “démence précoce”, mientras que en Escocia, Clouston (1904) acuñó el término “adolescent insanity”. En Alemania, Kahlbaum (1863) caracterizó el síndrome catatónico, y su discípulo Hecker (1871) describió el concepto de hebefrenia. Sin embargo, sería Emil Kraepelin (1856-1926) quien propuso integrar las distintas y variadas descripciones clínicas que se habían descrito hasta la fecha, en una entidad nosológica única, bajo el nombre “dementia praecox,” basándose en sus observaciones longitudinales de un amplio número de casos clínicos en lo que los pacientes exhibían un patrón de curso común, y que finalmente resultaba en un deterioro cognitivo y conductual grave. Para elaborar la descripción del trastorno en las distintas ediciones de su exitoso manual (1899, 1909), Kraepelin necesitó la diversidad de las descripciones clínicas que se escondían bajo el término de “dementia praecox”, y las articuló en nueve diferentes formas clínicas: demencia precoz simple, hebefrenia, demencia precoz depresiva, demencia precoz circular, demencia precoz agitada, demencia precoz periódica, catatonía, demencia paranoide, y esquizofasia. A pesar de que los aspectos principales del trastorno no se podían identificar siempre con total fiabilidad, Kraepelin enfatizaba que “cumplimos en cualquier lugar las mismas alteraciones fundamentales en las distintas formas de la demencia precoz [...] en conjunciones muy variadas, incluso si la descripción clínica podría parecer a primera vista muy divergente” (1909). Los trastornos fundamentales que apoyaban el concepto de enfermedad como una entidad eran los déficits cognitivos (un deterioro general de la eficiencia mental) y la disfunción ejecutiva (pérdida del control sobre las acciones voluntarias), más claramente manifiestos en los estados residuales y terminales de la enfermedad. Kraepelin realizó un gran esfuerzo por impulsar la importancia de la etiología a las variantes clínicas que él describió, y

también introdujo el concepto de un proceso unitario frente a los estados de enfermedad múltiples en la demencia precoz, dejándolo así como una cuestión abierta. Su aproximación a la definición y clasificación de los trastornos psiquiátricos se basaron principalmente en observaciones clínicas y descripciones en el entorno natural de un amplio número de casos individuales. Kraepelin nunca estableció una lista definitiva de criterios diagnósticos para la demencia. Él creía que la última validación de la entidad de esta enfermedad sólo llegaría de manos de la neuropatología, fisiología y química biológica del cerebro, mientras que la contribución específica de investigaciones clínicas consistiría en identificar patrones replicables de intercorrelaciones entre síntomas, curso, y resultados.

El diagnóstico de esquizofrenia sigue basándose en una descripción clínica, caracterizada por la presencia de delirios, alucinaciones y alteraciones del pensamiento (Andreasen y cols., 1996). Estos síntomas “positivos” se acompañan normalmente de los síntomas “negativos” de alogia, o embotamiento afectivo. Según el DSM-IV-TR, deben de aparecer dos o más de los siguientes síntomas durante un período superior a un mes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y/o síntomas negativos, como aplanamiento afectivo, alogia o abulia (APA, 2003). Además, una o más áreas importantes de la actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el auto-cuidado, deben de estar claramente por debajo del nivel previo al inicio de la enfermedad, durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración. Estos signos continuos tienen que estar presentes durante al menos 6 meses. El pico de edad para el inicio de la enfermedad se da en torno a los treinta años, apareciendo unos años antes en hombres que en mujeres (Hafner y cols., 1998). El curso y los resultados varían entre los pacientes: en una minoría de ellos la progresión de la enfermedad es crónica, mientras que en un grupo más amplio de pacientes los síntomas producen déficits funcionales (Huber, 1997).

Otro aspecto importante que hay que tener en cuenta a la hora de hablar de esta enfermedad, es que no se trata de un diagnóstico único, sino que a su vez se divide en distintos subtipos:

- ✓ Esquizofrenia paranoide: estas personas son muy suspicaces con respecto a otras personas y con frecuencia presentan grandes esquemas de persecución a raíz de

su comportamiento. Las alucinaciones, y con más frecuencia los delirios, son prominentes y son una parte muy común de esta enfermedad.

- ✓ Esquizofrenia desorganizada (esquizofrenia hebefrénica): la persona aparece como verbalmente incoherente y puede tener estados de humor y emociones que no son apropiadas ni con la situación, ni el entorno en la que se encuentra. En este caso, las alucinaciones están presentes normalmente.
- ✓ Esquizofrenia catatónica: la persona está extremadamente retraída, negativa y aislada, y presenta alteraciones psicomotoras notables.
- ✓ Esquizofrenia residual: la persona no está sufriendo en el momento actual de delirios, alucinaciones o discurso y conducta desorganizada, pero le falta motivación e interés para llevar a cabo sus actividades del día a día.
- ✓ Trastorno esquizoafectivo: estas personas presentan síntomas de la esquizofrenia así como trastorno del estado de humor, como depresión mayor, trastorno bipolar, manía, o manía mixta.
- ✓ Esquizofrenia indeferenciada: aquí se incluiría a todos aquellos pacientes que cumplen las condiciones de los criterios generales de diagnóstico para esquizofrenia, pero no conforman ninguno de los otros subtipos previamente aquí descritos, o exhiben los rasgos de más de uno de ellos sin una predominancia clara de un particular conjunto de características diagnósticas.

En los últimos años ha surgido una gran cantidad de investigación neuropsicológica en el estudio de la esquizofrenia (Palmer y cols., 2009), centrándose principalmente en las siguientes líneas: a) especificar los patrones neurocognitivos asociados con la esquizofrenia, ya que puede ayudar a clarificar los sistemas neuroanatómicos y/o neurofisiológicos que subyacen a esta enfermedad y b) reconocer los puntos cognitivos fuertes y débiles que subyacen a la esquizofrenia, así como la relación de esas habilidades y/o déficits cognitivos con el funcionamiento psicosocial, de cara a desarrollar programas de rehabilitación con este tipo de pacientes.

1.1.1 La importancia del deterioro cognitivo en esquizofrenia

Actualmente, la mayoría de los autores consideran la esquizofrenia como una enfermedad con etiopatogenia neurobiológica, y el deterioro cognitivo como una de las manifestaciones neuropatológicas de esta enfermedad (Gold y Harvey, 1993). Dicho

deterioro puede ser severo o moderadamente severo en comparación con personas sanas, y la mayoría de los pacientes con esquizofrenia presentan un peor rendimiento de lo que se podría esperar si no hubiesen desarrollado esta enfermedad (Keefe y Fenton, 2007). En comparación con los pacientes con trastornos afectivos, el deterioro cognitivo en la esquizofrenia se manifiesta antes, es más severo, y aparece con más independencia de los síntomas clínicos (Krabbendam y cols., 2005). Más concretamente, los pacientes con esquizofrenia rinden entre 1,5 y 2 desviaciones típicas por debajo de los sujetos control en una gran variedad de pruebas neurocognitivas, mostrando los déficits más prominentes en tareas de memoria, atención, memoria de trabajo, resolución de problemas, velocidad de procesamiento y cognición social (Nuechterlein y cols., 2004).

La memoria y la atención se consideran el principal foco de interés en diversos estudios sobre el deterioro cognitivo en esquizofrenia (Fioravanti y cols., 2005). En relación con la atención, las principales alteraciones se encuentran en atención selectiva y sostenida (Bozikas y cols., 2005), en los tiempos de reacción y en la velocidad de procesamiento (Luck y Gold, 2008). En cuanto al funcionamiento mnésico, se ha observado que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia rinden peor en pruebas de memoria, en comparación con los sujetos control (McKenna y cols., 1990). Una hipótesis alternativa al déficit atencional como principal componente es la que atribuye este pobre rendimiento mnésico al deterioro en la codificación y posterior recuerdo de la información, o a un más amplio deterioro, que incluiría codificación, recuerdo y reconocimiento (Fioravanti y cols., 2005).

Por otra parte, el funcionamiento ejecutivo de los pacientes con esquizofrenia ha sido un aspecto que ha ido cobrando cada vez más importancia a medida que la investigación ha avanzado. Así, los déficits en el funcionamiento ejecutivo son considerados una de las alteraciones prototípicas de la esquizofrenia (Davalos y cols., 2002). En los últimos años se han comparado los déficits neuropsicológicos observados en pacientes con daño cerebral crónico y esquizofrenia, y se han encontrado similitudes entre ambos. Desde estos estudios se ha propuesto que estos dos grupos de pacientes exhiben un tipo característico de deterioro cognitivo, conocido como “síndrome disejecutivo” (Cools y cols., 2000). Por lo tanto, y a pesar de la heterogeneidad de los déficits cognitivos observados en la esquizofrenia, parece que hay un acuerdo sobre la existencia de alteraciones en tres áreas principales: atención-concentración, memoria y funcionamiento ejecutivo (Nieuwenstein y cols., 2001). Asimismo, el desarrollo de

nuevas técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen ha permitido corroborar este deterioro cognitivo, detectando alteraciones estructurales y funcionales en zonas del córtex prefrontal, lóbulo temporal medial y diencefalo (Kubicki y cols., 2007; Palmer y cols., 2009; Zarkanis y Heinrichs, 1999).

Un aspecto que hay que tener en cuenta y es importante abordar en la esquizofrenia es si todos los pacientes con esta enfermedad padecen deterioro cognitivo, o si difieren en el grado de alteración (Palmer y cols., 2009). A partir de los años 80, se empezaron a publicar artículos que indicaban que en efecto algunos pacientes con esquizofrenia están “neuropsicológicamente intactos” (Bryson y cols., 1993; Silverstein y Zerwic, 1985). Otros estudios más recientes han encontrado que aproximadamente entre un 15 y un 30 % de los pacientes con esquizofrenia presentan perfiles neuropsicológicos que se sitúan dentro del rango de la normalidad (Allen y cols., 2003; Fioravanti y cols., 2005; Holthausen y cols., 2002; Leung y cols., 2008). Sin embargo, el término de “esquizofrenia neuropsicológicamente normal” no es necesariamente sinónimo de “no afectado neuropsicológicamente por la esquizofrenia” (Kremen y cols., 2000). Aquellas personas con esquizofrenia y que presentan un funcionamiento neuropsicológico dentro de los rangos de normalidad presentan un mejor rendimiento medio en tareas de lectura de palabras y en medidas de conocimiento verbal cristalizado que los pacientes esquizofrénicos alterados neuropsicológicamente (Kremen y cols., 2000; Wilk y cols., 2005). Aún así, los pacientes con esquizofrenia que presentan un rendimiento neuropsicológico dentro de los rangos de normalidad sí que experimentan un declive en su capacidad cognitiva, en comparación con un funcionamiento premórbido superior.

Dada la prevalencia de los déficits cognitivos presentes en los pacientes con esquizofrenia, varios autores están considerando su importancia en el diagnóstico de la enfermedad (Nuechterlein y cols., 2004). A pesar de la importancia otorgada al deterioro cognitivo en la biología, funcionamiento y tratamiento de la esquizofrenia, éste no aparece incluido en los criterios diagnósticos para la esquizofrenia en el DSM-IV-R (Keefe y Fenton, 2007). Este autor propone la inclusión de la afectación cognitiva como criterio para el diagnóstico de esquizofrenia en el DSM-V, ya que de este modo se obtendría una información adicional muy útil a la hora de tomar decisiones sobre el manejo y tratamiento de esta enfermedad. De hecho, se ha observado que las alteraciones cognitivas interfieren en el comportamiento socialmente adaptativo de estos pacientes, y dificultan la adquisición de nueva información, jugando también un papel

determinante en su ajuste dentro de la comunidad, que predice entre un 40 y un 50 % de la varianza del mismo (Green, 1993).

Para finalizar este apartado sobre el deterioro cognitivo en los pacientes con esquizofrenia, y a modo de resumen, los aspectos más destacados acerca de la cognición en este tipo de pacientes aparecen recogidos en la tabla 1 de Anexos.

1.1.2 Psicosis

El término psicosis hace referencia a una condición anómala de la mente, y es normalmente un término psiquiátrico genérico para un estado mental que normalmente se describe como una pérdida del contacto con la realidad (Heckers y cols., 1999). Las personas que experimentan psicosis suelen presentar alucinaciones o delirios, y pueden exhibir cambios en la personalidad y trastornos del pensamiento. Dependiendo de la gravedad, puede acompañarse también de comportamiento inusual o extraño, así como de dificultades para las interacciones sociales y problemas para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Hay que tener en cuenta que una amplia variedad de enfermedades del sistema nervioso central, tanto por tóxicos externos como enfermedades fisiológicas internas, pueden llegar a producir síntomas de psicosis. Además, hay también otras personas que tienen experiencias inusuales y diferentes sobre lo que perciben y no cumplen la definición clínica de psicosis. Por ejemplo, hay muchas personas en la población general que ha experimentado alucinaciones relacionadas con la religión o situaciones paranormales. Por lo tanto, se ha llegado a establecer que la psicosis es simplemente un estado extremo de la consciencia que se sitúa fuera de las normas experimentadas por la mayoría. De este modo, las personas que clínicamente sufren de un episodio psicótico, estarían presentando experiencias particularmente intensas o estresantes.

Algunas de las causas funcionales de la psicosis incluirían las siguientes: tumores cerebrales, abuso de drogas (anfetaminas, cocaína, alcohol, cannabis...), daño cerebral, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión clínica grave, estrés psicosocial grave, privación del sueño, algún tipo de epilepsia focal (especialmente si el lóbulo temporal está afectado), exposición a situaciones traumáticas, o retirada repentina o excesivamente rápida de ciertas drogas prescritas o recreativas. Asimismo, un episodio psicótico puede verse significativamente afectado por el estado de ánimo. Por ejemplo, las personas que experimentan un episodio psicótico en el contexto de depresión pueden

experimentar ilusiones o alucinaciones persecutorias o de auto-culpabilidad, mientras que las personas que experimentan el episodio psicótico en un contexto maníaco pueden presentar ilusiones en forma de grandiosidad. También se sabe que el estrés contribuye y puede llegar a desencadenar estados psicóticos. Una historia de sucesos psicológicamente traumáticos, o la experiencia reciente de un suceso estresante pueden contribuir a desarrollar psicosis. La privación del sueño se ha relacionado también con psicosis. La deficiencia de vitamina B12 puede causar también síntomas de manía y psicosis (Saedisomeolia y cols., 2011), mientras que la deficiencia de vitamina D puede causar pensamiento alterado y psicosis (Belvederi y cols., 2013).

Un aspecto que conviene tener en cuenta es que el hecho de que aparezca un estado de psicosis, no necesariamente implica el desarrollo de algún trastorno del espectro de esquizofrenia, como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, o trastornos esquizofreniforme. De hecho, puede reflejar el desarrollo de un trastorno psicótico del espectro no-esquizofrenia, como trastorno del estado de ánimo psicótico, trastorno delirante o trastorno psicótico inducido por sustancias, entre otros.

1.1.3 Primer Episodio Psicótico

Un problema frecuente en la investigación de pacientes con esquizofrenia radica en la gran variabilidad de los hallazgos que aparecen en la literatura al respecto, dado que el término “esquizofrenia” es un concepto muy amplio (Keshavan y Schooler, 1992). Esta variabilidad se atribuye frecuentemente a la presunta heterogeneidad del síndrome de esquizofrenia, pero también a la discrepancia en las definiciones y los criterios que se usan con la población de estos estudios, de tal modo que la comparación entre diferentes estudios acaba resultando difícil. Además, el uso de pacientes con diferentes grados de cronicidad y en varios estadios del tratamiento hace poco aconsejable la generalización de estos resultados.

De este modo, el estudio de pacientes con “primer episodio psicótico” (PEP) resulta ser una aproximación importante de cara a resolver dicha problemática, presentando varias ventajas: 1) se pueden minimizar los efectos confusos procedentes de la cronicidad e institucionalización sobre los parámetros estudiados; 2) la posibilidad de obtener sujetos sin consumo de drogas previo, que resulta de particular interés para la investigación biológica; 3) iniciar estudios a estos niveles ofrece la posibilidad de llevar a cabo estudios longitudinales prospectivos de la biología, el curso y el pronóstico; 4) resulta más elevada la detección de factores biológicos o psicológicos significativos

etiológica o fisiopatológicamente en el comienzo de la enfermedad; y 5) los estudios de pacientes con PEP pueden mejorar la comprensión de la variabilidad que se observa en la comorbilidad clínica que aparece en los primeros años tras el inicio de la esquizofrenia.

Ya a finales de 1980, el Instituto Nacional de Salud Mental de EEUU (en inglés, *National Institute of Mental Health*-NIMH) llevó a cabo una propuesta de investigación para conocer más aspectos de la esquizofrenia, conocido como El Plan Nacional para la Investigación de la Esquizofrenia (Kirch y cols., 1992). Este plan exigía realizar cambios e invertir más esfuerzos en áreas como técnicas de neuroimagen, neuroquímica, genética, inmunología, tratamiento e investigación. Una recomendación específica fue llevar a cabo investigaciones enfocadas en el estudio de muestras amplias de pacientes que sufrían de PEP, ya que este tipo de pacientes ofrecía una oportunidad única para obtener una comprensión más completa de la naturaleza de la esquizofrenia al examinar sujetos antes de la prolongación del tratamiento neuroléptico o del desarrollo de síntomas crónicos. Un tema crucial que se trató fue definir las variables clave asociadas al estudio de PEP, incluyendo qué constituye un primer episodio, cómo establecer el inicio y el fin de un episodio y qué constituye una recaída (DeLisi y cols., 1991). Según la mayoría de los autores, el inicio temprano de la esquizofrenia comprende tres fases: el periodo premórbido, el prodrómico y la psicosis aguda (Haas y Sweeney, 1992; Keshavan y Schooler, 1992; Loebel y cols., 1992). El periodo premórbido se ha definido como “el funcionamiento psicosocial del individuo antes del inicio de la enfermedad de la esquizofrenia” (Larson y cols., 1996). El periodo prodrómico es aquel periodo en que comienza el proceso de manifestación de la enfermedad, pero sin que exista ningún síntoma prominente (Malla y Norman, 1994). Más concretamente, se caracteriza por la presencia de un marcado deterioro en el funcionamiento del sujeto en la vida diaria, la aparición de una conducta peculiar, un deterioro en la higiene personal, un afecto embotado o inapropiado, alteraciones en el discurso, creencias extrañas o pensamiento mágico, experiencias perceptivas inusuales, y una marcada falta de iniciativa, interés o energía (Keshavan y Schooler, 1992). Por último estaría la aparición de la psicosis aguda en sí misma. La estimación del inicio del episodio psicótico se puede establecer atendiendo a tres niveles: 1) aparición de la psicosis, con los síntomas positivos; 2) aparición de los síntomas negativos; y 3) aparición del síndrome psicótico.

1.1.3.1 Deterioro cognitivo en pacientes con Primer Episodio Psicótico

Varios son los estudios que se han llevado a cabo con pacientes que han experimentado un primer episodio psicótico, con el fin de estudiar las alteraciones cognitivas que aparecen ya en las fases más iniciales de la esquizofrenia. De hecho, los resultados hallados desde este tipo de estudios son muy similares a aquellos encontrados en estudios previos con pacientes en una fase más crónica de la enfermedad. Sin embargo, hay que ser cautos todavía con dichas afirmaciones, ya que a pesar de la gran cantidad de publicaciones que se han realizado sobre el deterioro cognitivo en esquizofrenia, todavía son escasos los estudios con amplias cohortes de pacientes con PEP (Galderisi y cols., 2009). De hecho, hay autores que siguen debatiendo la consistencia entre el perfil cognitivo encontrado en los pacientes con PEP y el descrito en aquellos pacientes con múltiples episodios (Braw y cols., 2008). En lo que sí que existe ya un acuerdo es en que los déficits cognitivos presentes en PEP conllevan varios dominios (atención, memoria, funcionamiento ejecutivo y velocidad psicomotriz) y muestran un nivel de gravedad que se sitúa entre 0.5 y 1.5 desviaciones típicas por debajo de los valores normativos (Addington y cols., 2003; Heydebrand y cols., 2004). Sin embargo, también se han publicado otros hallazgos discrepantes con lo mencionado previamente, ya que algunos autores sugieren que algunos aspectos cognitivos que sí que están generalmente alterados en los pacientes crónicos, como por ejemplo la velocidad en el tiempo de reacción de tareas simples podrían encontrarse dentro del rango normal en los pacientes jóvenes con PEP (Braw y cols., 2008; Rund y cols., 2004). Por otra parte, sí que se ha encontrado con más frecuencia una asociación significativa entre el deterioro cognitivo y los síntomas negativos (Heydebrand y cols., 2004), pero también se han encontrado asociaciones con síntomas positivos y de desorganización (Lucas y cols., 2004; Rund y cols., 2004). En un estudio llevado a cabo recientemente por Galderisi y cols, con el fin de llegar a un acuerdo sobre las diversas discrepancias que los distintos estudios informan, estos autores estudiaron a una amplia muestra compuesta por 454 pacientes con PEP, con menos de dos años de duración de la enfermedad y una exposición previa a los fármacos antipsicóticos inexistente o muy limitada (Galderisi y cols., 2009). Estos autores encontraron un deterioro en el funcionamiento cognitivo cuya gravedad estaba entre -0.88 y -1.73 puntuaciones-z por debajo de las medias del grupo control. Este hallazgo estaba en consonancia con estudios previos con pacientes con PEP (Addington y cols., 2003; Bilder y cols., 2000),

y confirman que existe un deterioro moderado/severo de velocidad de procesamiento, destreza motora, atención, memoria verbal y flexibilidad cognitiva en el curso inicial de la enfermedad, en la muestra más amplia de pacientes con PEP descrita hasta la fecha (454 pacientes) y con una exposición limitada a la medicación antipsicótica. Los hallazgos descritos en el mencionado estudio confirman también que el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia, o por lo menos en pacientes con PEP, es ampliamente independiente de la psicopatología. El patrón de correlaciones con las tres dimensiones psicopatológicas de distorsión de la realidad, pobreza psicomotora y desorganización sólo reveló asociaciones débiles, sin llegar a explicar en ningún caso más del 7 % de la varianza en el rendimiento cognitivo. Además, de acuerdo con estudios previos (Barnes y cols., 2008; Ho y cols., 2003; Perkins y cols., 2005) y un metanálisis (Perkins y cols., 2005), estos autores no observaron una asociación entre la duración de la psicosis no tratada y el deterioro cognitivo, de tal modo que rechazaban la hipótesis previa que apoyaban otros estudios (Lappin y cols., 2007). Otros autores han estudiado también cuáles serían más específicamente las alteraciones cognitivas presentes en pacientes con PEP. En un estudio realizado por González-Blanch y su equipo encontraron que la velocidad de procesamiento medida por la tarea de clave de números estaba más alterada en los pacientes con PEP (González-Blanch y cols., 2007). De hecho, cuando la influencia de la velocidad de procesamiento se controló, las diferencias entre los pacientes con PEP y los controles desaparecieron. Esta importancia de la velocidad de procesamiento ha sido también resaltada en meta-análisis en pacientes con esquizofrenia (Dickinson y cols., 2007) y pacientes con PEP (Mesholam-Gately y cols., 2009). Por lo tanto, centrarse en esta particular tarea podría proporcionar una medida más precisa del deterioro cognitivo en los pacientes sin una clara evidencia de deterioro. De hecho, Bilder y su equipo usaron un índice de deterioro cognitivo basado en el test de clave de números para mostrar evidencia acerca de un deterioro progresivo en una muestra con PEP en comparación con un grupo de pacientes crónicos y grupo de controles sanos. Este índice se basa en la asunción de que algunos subtests son relativamente insensibles al deterioro como vocabulario o el conocimiento general, mientras que otros son más sensibles al daño cerebral, como tareas de codificación Dígitos-Símbolos (Bilder y cols., 2000).

Además, las siguientes características parecen estar también asociadas con un pobre funcionamiento premórbido: alteración cognitiva (Fannon y cols., 2000), pobre

adaptación escolar (Robinson y cols., 1999), pobre funcionamiento social, sexual y ocupacional (Gupta y cols., 1995), larga duración de la psicosis sin tratar, síntomas negativos, y una remisión demorada de los síntomas positivos (Amminger y cols., 1997). Una gran cantidad de estudios han demostrado que la existencia de un funcionamiento premórbido pobre en los pacientes con esquizofrenia está relacionada con factores como la aparición temprana e insidiosa de la enfermedad, un pobre funcionamiento clínico, recaídas, síntomas negativos, o déficits cognitivos y neurológicos pronunciados (Addington y cols., 2003). Otro aspecto a tener en cuenta de cara a estudiar los déficits cognitivos en los pacientes con un primer episodio psicótico, es si la discrepancia en los resultados encontrada en distintos estudios sobre el tema podría estar relacionada con la gravedad o duración de la sintomatología previa a la aparición en sí misma del episodio psicótico (Heydebrand y cols., 2004). Así, mientras algunos autores sugieren la existencia de una disfunción cognitiva generalizada en esta muestra específica de pacientes (Mohamed y cols., 1999; Zarkanis y Heinrichs, 1999), otros estudios han identificado dimensiones más específicas de deterioro cognitivo, como alteraciones en el aprendizaje y memoria verbal, velocidad de procesamiento, y atención/vigilancia (Riley y cols., 2000; Saykin y cols., 1994). De hecho, existen correlaciones entre la duración de la enfermedad sin tratar y la existencia de una peor prognosis de la enfermedad (Barnes y cols., 2000), mayores tasas de recaídas, una tasa lenta de recuperación de la psicosis (Robinson y cols., 1999) y una disminución del funcionamiento psicosocial (Drake y cols., 2000). En un estudio llevado a cabo por Heydebrand y su equipo, estos autores encontraron que la severidad de la sintomatología en pacientes con PEP estaba asociada con déficits neuropsicológicos graves, específicamente en memoria, fluencia verbal, velocidad psicomotora y función ejecutiva. Además, estas relaciones parecían ser relativamente específicas a los síntomas negativos, ya que no se observan con otras agrupaciones de síntomas (Heydebrand y cols., 2004). Sin embargo, y a pesar de que son muchos los esfuerzos que se están haciendo para caracterizar las alteraciones cognitivas específicas presentes en pacientes con PEP, y controlando las posibles variables que pueden estar influyendo, existe todavía controversia de cara a delimitar cuáles son las alteraciones cognitivas más pronunciadas. Las diferencias más notables las podemos llegar a encontrar en memoria, lenguaje, procesamiento psicomotor y atención (Addington y cols., 2005). Además, varios estudios longitudinales han demostrado que en sus muestras de PEP existe un alto grado de estabilidad en el funcionamiento cognitivo durante el primer o dos

primeros años de enfermedad (Stirling y cols., 2003; Townsend y cols., 2002). El hecho de que no exista un declive significativo en los déficits cognitivos en pacientes con PEP (Addington y cols., 2005), está en consonancia con la literatura existente que sugiere que el declive cognitivo surge antes de la aparición de la enfermedad (Caspi y cols., 2003), y que los déficits cognitivos están ya presentes en la fase prodrómica de la enfermedad (Hawkins y cols., 2004). En un estudio llevado a cabo por González-Blanch y su equipo, con población española, se estudió el valor predictivo del funcionamiento premórbido, así como varias variables pre-tratamiento para el rendimiento neurocognitivo a corto plazo en una muestra de pacientes con PEP estabilizados (González-Blanch, 2008). En este estudio se encontró que las dificultades premórbidas sociales y académicas correlacionaban con la presencia de un peor rendimiento en las dimensiones cognitivas básicas. Específicamente, un mal ajuste premórbido social se relacionaba con un mal funcionamiento en las dimensiones cognitivas de velocidad de procesamiento y función ejecutiva, destreza motora y atención sostenida, hallazgos que apoyaban los resultados obtenidos por estos mismos autores en un estudio previo (González-Blanch y cols., 2007). Por otra parte, el rendimiento académico se asociaba con memoria verbal y habilidades de comprensión. Un segundo hallazgo que encontraron estos autores fue que aquellos aspectos de prognosis que tradicionalmente habían resultado favorables en esquizofrenia, como el género femenino, el inicio a una edad temprana de la enfermedad, y una corta duración de la enfermedad sin tratar o la no existencia de historia familiar de psicosis tuvieron un valor insignificante como predictores del funcionamiento neurocognitivo en los estadios tempranos de la enfermedad. Además, las comparaciones entre fármacos antipsicóticos no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dimensiones neurocognitivas evaluadas.

Es importante tener en cuenta que cada vez existe más evidencia que indica la existencia de anomalías cognitivas sutiles que preceden normalmente al primer episodio psicótico (Caspi y cols., 2003), lo que sugiere que aquellos niños y adolescentes aparentemente sanos y que están destinados a desarrollar finalmente esquizofrenia, rinden peor en muchas pruebas psicométricas, en comparación con sus compañeros, hermanos, controles o población normalizada (Cannon y cols., 2002; Weickert y cols., 2000). De hecho, en un estudio llevado a cabo por Becher y su equipo realizado con pacientes antes y después de experimentar el primer episodio psicótico, no se encontró

diferencias entre la primera evaluación cognitiva y la segunda, lo que indicaba que los pacientes en el grupo de transición no presentaban un mayor deterioro cognitivo tras experimentar el primer episodio (Becker y cols., 2010). Estos resultados están en consonancia con otros estudios previos en el que los pacientes con alto riesgo de padecer psicosis no mostraron deterioro en varias medidas cognitivas tras experimentar su primer episodio psicótico (Hawkins y cols., 2008). Una explicación para estos hallazgos sería que la mayor parte del deterioro cognitivo en estos pacientes ocurre antes de que la psicosis se manifieste en sí misma. En ese caso, el deterioro no ocurriría durante o justo después de la psicosis, sino que éste se daría en el curso de la psicosis. Una explicación alternativa es que durante la psicosis, el deterioro cognitivo aparece pero el cerebro se recupera lentamente casi al mismo nivel al que estaba antes de la psicosis. Si esto fuese así, entonces el funcionamiento cognitivo declinaría mínimamente después de cada psicosis, por lo que como resultado el efecto sólo se puede medir claramente después de psicosis graves (Becker y cols., 2010).

Por último, se han encontrado tres factores cognitivos que se consideran buenos predictores de cara a poder determinar una futura reinserción laboral de los pacientes con PEP (Neuchterlein y cols., 2011). Estos tres factores muestran un deterioro marcado en las fases iniciales de la esquizofrenia, y serían: 1) memoria de trabajo; 2) memoria verbal y velocidad de procesamiento; y 3) atención y habilidades de procesamiento perceptual. Así, estos hallazgos apoyan el hecho de que la presencia de déficits en estos dominios cognitivos serían buenos predictores de la posibilidad del retorno al trabajo o a los estudios en estos pacientes tras la aparición de un primer episodio psicótico.

1.2. POTENCIALES RELACIONADOS CON EL EVENTO

1.2.1 Breve historia sobre los potenciales relacionados con el evento

En 1929, Hans Berger llevó a cabo una serie de experimentos en los que mostró que se podía medir la actividad eléctrica del cerebro humano poniendo un electrodo en el cuero cabelludo, amplificando la señal y trazando los cambios de voltaje a lo largo del tiempo (Berger, 1929). Esta medición de la actividad eléctrica es lo que se conoce actualmente como electroencefalograma, o EEG. A lo largo de las posteriores décadas, el EEG ya se consideraba una herramienta muy útil tanto en aplicaciones científicas como clínicas. Sin embargo, en su forma “cruda”, el EEG resulta una medida muy “tosca” de la actividad cerebral, y es muy difícil utilizarla para medir los procesos

neurales altamente específicos, que son el foco de estudio de la neurociencia cognitiva. El EEG representa un conglomerado mixto de cientos de diferentes fuentes neurales de actividad, y esto dificulta claramente el poder aislar los procesos neurocognitivos individuales, tal y como se pretende en neurociencias. Sin embargo, junto con el EEG se encuentran las respuestas neurales asociadas con sucesos sensoriales, cognitivos y motores específicos, y sí que es posible extraer estas respuestas del conjunto del EEG mediante una técnica simple de promedio. Estas respuestas específicas son lo que se conocen como Potenciales Relacionados con el Evento-PRE (del inglés, *Event-related Potentials-ERP*), para destacar el hecho de que son potenciales eléctricos asociados con eventos específicos.

La era moderna de la investigación de los PRE comenzó en 1964, cuando Grey Walter y su equipo informaron acerca del primer componente de PRE, que llamaron la variación negativa contingente (del inglés, *Contingent Negative Variation-CNV*) (Walter y cols., 1964). Se vio claramente que este componente no era únicamente una respuesta sensorial, sino que reflejaba la preparación del sujeto para el estímulo diana en cuestión. Este descubrimiento dio lugar a que muchos investigadores iniciasen y continuasen con el estudio y la investigación de otros componentes de PRE cognitivos. El siguiente avance importante en el campo de los PRE sería el descubrimiento del componente P3, por Sutton, Braren, Zubin y John (1965). Es de interés mencionar que los PRE se denominaron originalmente como potenciales evocados (PE), ya que eran potenciales eléctricos que eran elicitados por los estímulos (en oposición a los ritmos de EEG espontáneos). En 1969, Herb Vaughan escribió lo siguiente: “ya que los procesos cerebrales podrían estar relacionados con el movimiento voluntario y con procesos psicológicos relativamente independientes del estímulo, el término potenciales evocados no es lo suficientemente general como para aplicar a todos los fenómenos del EEG relacionados con los procesos sensoriales. Además, los eventos psicológicos suficientemente prominentes o distintivos podrían servir como referencias temporales para el promedio, además de las respuestas estimulares y motoras. Entonces, se propone el término ‘potenciales relacionados con el evento’ para designar la clase general de potenciales que conllevan relaciones estables temporales con eventos de referencia definibles” (Vaughan, 1969; pág 50).

Otro aspecto a tener en cuenta antes de adentrarnos en una descripción más profunda de los PRE, es aclarar la diferencia entre usar términos como P1, o P100. En el

presente trabajo de investigación, y siguiendo lo propuesto por Luck (2005), hemos elegido utilizar los términos de cada componente siguiendo la primera nomenclatura. Esto lo hemos decidido así ya que la latencia de los componentes puede variar considerablemente a lo largo de los experimentos, de las condiciones en un experimento o incluso a lo largo de los electrodos en una condición. De hecho, esto es particularmente cierto para la onda P3, cuya onda de pico máxima aparece casi siempre después de los 300ms, y depende mucho del tipo de experimento que se esté realizando. Así, es preferible usar la posición ordinal de un componente en la onda, más que su latencia, a la hora de denominar dicho componente. Afortunadamente, la latencia en milisegundos suele ser aproximadamente 100 veces la posición ordinal, es decir que en general nos encontraríamos con $P1 = P100$, $N2 = N200$, y $P3 = P300$.

1.2.2 Descripción de PRE

Los PRE son variaciones del registro electroencefalográfico basal en respuesta a la demanda del procesamiento de estímulos que llegan desde los receptores periféricos, lo que conlleva la activación de determinados grupos de neuronas a lo largo de una vía sensorial determinada, a medida que la información va alcanzando niveles de procesamiento más complejos (Martín-Loeches y cols., 2001). Una definición más precisa sería la dada por Hillyard y Picton (1978), quienes describieron los PRE como “cambios en los patrones de voltaje del EEG en curso, que están ligados en el tiempo a eventos sensoriales, motores o cognoscitivos”. Es decir, los PRE están incluidos en la actividad espontánea o actividad de base del cerebro. Por lo tanto, corresponden a la actividad eléctrica cerebral implicada en el procesamiento del estímulo, en un intervalo temporal que se inicia con la presentación de dicho estímulo. Reflejan así cambios en la actividad eléctrica relacionados temporalmente con un estímulo que los dispara, ligado a un proceso sensorial, perceptivo, motor o cognoscitivo. Las ondas promedio de PRE resultantes consisten en una secuencia de desviaciones de voltaje positivo y negativo, que son denominados picos, ondas, o componentes. Las letras P y N se usan tradicionalmente para indicar los picos positivos y negativos, respectivamente; y el número indica la posición del pico en la onda (Luck, 2005).

El registro de la actividad eléctrica cerebral provocada es una de las técnicas electrofisiológicas más importantes en la comprensión de las bases fisiológicas de los procesos cognoscitivos. El uso extendido de esta técnica reside en que tiene una mayor

resolución temporal respecto de otras técnicas actualmente utilizadas, si bien su resolución espacial es pobre. Por lo tanto, una de sus ventajas es que permite la evaluación en tiempo real de la relación dinámica entre la actividad cerebral y el proceso cognoscitivo que se está estudiando, lo que proporciona información precisa sobre la temporalidad y la secuencia de los procesos cognoscitivos.

Hay que mencionar que la amplitud de un PRE registrado en el cráneo (5-10 microvoltios) es bastante más reducida que la del EEG de base (50-100 microvoltios), por lo que el PRE tiene que ser extraído del EEG mediante un cálculo de promedio. Esto implica que los PRE se obtienen a partir de presentaciones repetidas de estímulos, partiendo de la idea de que la respuesta cerebral a cada estímulo será esencialmente la misma, y al obtener el promedio se tendrá la actividad eléctrica más representativa respecto del estímulo empleado, mientras que aquella actividad no relacionada con el procesamiento de éste, es decir el ruido, tenderá a desaparecer. Lo que se acaba de mencionar tiene consecuencias para considerar el número de estímulos necesarios que habría que utilizar para obtener un promedio fiable, ya que cuanto menor amplitud tenga el PRE en cuestión que se desea estudiar, se necesitará un mayor número de ensayos para obtenerlo.

1.2.3 Características de PRE

Los componentes de los PRE se caracterizan por su latencia, es decir, el tiempo en el que aparece el valor máximo de voltaje del componente desde la presentación del estímulo. Los componentes de corta latencia (<100 ms) son evocados por la actividad neuronal que procesa la información de naturaleza física del estímulo (p. ej., el tono, el volumen, etc., o procesos que se realizan de forma automática), mientras que los de larga latencia son evocados por la actividad de grupos neuronales implicados en una actividad distribuida y compleja, más dependiente de los procesos cognitivos del sujeto (memoria, nivel atencional, nivel ejecutivo, etc.) (Sutton y cols., 1965). La latencia viene determinada por la velocidad de transmisión neuronal, que depende en gran medida del grado de mielinización de las fibras implicadas.

Además de por la latencia, estos componentes se definen por su amplitud, que es el voltaje (medido en μV) del pico máximo ocurrido a esa latencia. La amplitud de un componente se refiere a la magnitud del campo eléctrico que se ha generado en un momento determinado como resultado de una actividad neuronal concreta durante el

procesamiento de la información de un estímulo, y viene determinada por el número de neuronas implicadas en dicha activación.

Finalmente, a los componentes de PRE también les define su distribución topográfica, es decir, aquel o aquellos lugares del cuero cabelludo donde la amplitud ha sido mayor.

1.2.4 Clasificación de los PRE

Exógenos vs. endógenos

Tal y como se ha mencionado en el apartado anterior, los PRE se definen por su latencia, pudiendo hacer una división de latencia corta y latencia larga.

Los componentes de latencia más corta son las ondas que representan la actividad en la vía auditiva –núcleos del tallo cerebral– llamados potenciales auditivos del tallo cerebral. Si el estímulo presentado es visual, se presentan otros componentes sensoriales en latencias tempranas. En general, los componentes que se presentan antes de los 100ms de latencia se llaman componentes exógenos, determinados principalmente por las características físicas de los estímulos que los generan (como pueden ser: intensidad, frecuencia, color, tamaño, etcétera). Estos componentes son relativamente insensibles a los cambios en el estado psicológico del sujeto. Muchos de estos componentes, como los potenciales auditivos del tallo cerebral, son tan consistentes entre las poblaciones de sujetos que cualquier ligera desviación en su morfología puede indicar con fiabilidad una disfunción sensorial o neurológica.

En contraste, los componentes que típicamente aparecen después de los 100ms son bastante sensibles a los cambios en el estado psicológico del sujeto, al significado de los estímulos o a las demandas en el procesamiento de información requeridas por una tarea, así como a las estrategias, decisiones o expectativas del sujeto. Estos son los componentes endógenos, y son los más útiles para estudiar las bases fisiológicas de los procesos cognoscitivos. Como puede suponerse, los componentes endógenos presentan una gran variabilidad entre los sujetos.

1.2.5 Bases fisiológicas de los PRE

Se acepta ampliamente que los PRE reflejan actividad originada dentro del cerebro. Sin embargo, la relación de lo que pasa en el cerebro con lo que puede observarse en el registro craneal aún no se entiende completamente (Gehring y cols., 1995). No obstante,

algunos hechos fisiológicos se aceptan sin controversia: los PRE representan campos eléctricos asociados con la actividad de poblaciones neuronales. Para que un PRE pueda registrarse en el cuero cabelludo, las neuronas que forman parte de la población neuronal implicada con un proceso sensorial o cognoscitivo deben activarse sincrónicamente y deben tener una configuración espacial tal que sus campos eléctricos individuales se sumen para formar un dipolo, es decir, un campo con cargas positivas y negativas entre las cuales pueda fluir la corriente. Estas configuraciones espaciales se llaman de campo abierto e implican la alineación de las neuronas en una orientación en paralelo y perpendicular al cuero cabelludo. Desde el punto de vista de la neurofisiología celular, los PRE reflejan principalmente potenciales postsinápticos que se generan en las células piramidales de la corteza cerebral.

1.2.6 Ventajas de los PRE

Cuando los PRE se usaron por primera vez para estudiar aspectos en el dominio de las neurociencias cognitivas, estos se utilizaron como una alternativa a medidas de velocidad y precisión de respuestas motoras en paradigmas con estimulación y respuestas discretas. De este modo, la primera ventaja de los PRE es que proporcionan una medida continua del procesamiento entre un estímulo y su respuesta, haciendo posible determinar qué estadio o estadios del procesamiento están afectados por una manipulación experimental específica.

Una segunda ventaja tiene que ver con el hecho de que los PRE pueden proporcionar una medida directa del procesamiento de la estimulación incluso cuando no existe respuesta conductual (Luck, 2005).

1.2.7 Desventajas de PRE

En cuanto a las desventajas nos encontraríamos en primer lugar con que la significación funcional de un componente de PRE nunca es tan clara como la significación funcional de la respuesta conductual en sí misma.

Una segunda desventaja de la técnica de PRE es que dichos potenciales son tan pequeños que se requiere normalmente un amplio número de ensayos para medirlos con precisión, lo que conlleva la necesidad de desarrollar experimentos relativamente largos.

Por último, en cuanto a la resolución espacial y temporal hay que destacar que si bien los PRE tienen muy buena resolución temporal, no podemos afirmar lo mismo de

la espacial. Ésta es básicamente indefinida ya que existe toda una infinidad de configuraciones de generadores de PRE internos que pueden llegar a explicar un patrón de datos de PRE determinados. De este modo, uno de los principales inconvenientes de esta técnica es que resulta especialmente difícil aislar un componente de PRE concreto del conjunto de la onda de EEG.

1.2.8. Algunos aspectos conceptuales a tener en cuenta para interpretar los PRE

a) ¿Qué refleja exactamente un PRE?

Los PRE reflejan no solamente uno, sino muchos efectos causados por el procesamiento de un estímulo por el sistema nervioso. Cuando analizamos un PRE es conveniente recordar que en él se representa actividad neuronal que puede tener distintos generadores cerebrales y que se agrega en el tiempo y el espacio. Esto origina la superposición de componentes. Por ejemplo, cuando el sujeto atiende a una tarea visual suponemos que la principal área cerebral que se activa es la corteza visual. Sin embargo, se sabe que simultáneamente pueden estar activas otras áreas, como la corteza auditiva o la frontal, cuya actividad se agrega a la de la corteza visual que estamos registrando. Por lo tanto, concluir que un componente de los PRE tiene su origen únicamente en un conjunto restringido de neuronas corticales puede ser inexacto. Es necesario conocer con precisión los generadores de un componente de los PRE para obtener la información del área cerebral que con mayor probabilidad está provocando el PRE que se registra en el cuero cabelludo. Para tratar de caracterizar individualmente las formas de onda que componen un PRE existen métodos que descomponen las formas de onda, como pueden ser las aproximaciones de la estadística multivariada (análisis de componentes principales) o el uso de filtros analógicos o digitales que atenúan actividad eléctrica con frecuencias mayores o menores a la del PRE de interés.

b) La distribución topográfica de un PRE no equivale a su generador

Es muy importante aclarar que la distribución topográfica craneal de un componente de los PRE no equivale a que dicho componente sea generado en esa localización del cerebro. Dado que cualquier PRE registrado en el cuero cabelludo puede provenir de más de una configuración de generadores, la inferencia que podemos hacer sobre la localización de un generador es muy limitada, si nos basamos únicamente en la distribución topográfica craneal del PRE. La máxima amplitud de

un PRE no es necesariamente registrada en los electrodos colocados más cerca a su generador. Por esta razón, son necesarios los métodos de localización de las fuentes. Para obtener conclusiones sólidas sobre los generadores de los PRE que registramos en la superficie craneal, se han construido modelos matemáticos basados en las propiedades conductoras del cerebro y los generadores (fuentes) responsables del campo eléctrico registrado en la superficie. Para obtener información adicional sobre los generadores de los PRE se han utilizado otras técnicas como los registros de profundidad, las mediciones de los campos magnéticos (MEG), los estudios de lesiones y las técnicas de neuroimagen.

- c) ¿Por qué cuando no hay diferencias de amplitud en los PRE entre dos condiciones no tiene que significar que la actividad cerebral que las originó sea exactamente igual?

Si para dos condiciones hay una diferencia fiable entre los PRE en función de una manipulación experimental, esto refleja de manera clara que tal manipulación dio origen a una actividad cerebral distinta para cada condición. Sin embargo, la ausencia de esa diferencia no permite hacer la conclusión opuesta. Esto puede ser porque a pesar de que se dieron diferencias en la actividad cerebral, éstas pudieron ser de una amplitud muy pequeña como para detectarse en el cuero cabelludo, o pudieron haberse generado en zonas cerebrales donde la generación de potenciales de campo no resulta tan óptima. Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones definitivas en base a resultados nulos. Así, para extraer conclusiones sólidas basadas en un efecto nulo, no es suficiente determinar que dos condiciones experimentales resultan en PRE sin diferencias significativas.

- d) ¿Es la amplitud de los PRE equivalente a la intensidad de un proceso cognoscitivo? La amplitud (voltaje) que un componente de los PRE presenta no es igual a la “fuerza” de un proceso cognoscitivo dado. Cuando se hacen comparaciones entre dos o más condiciones experimentales y se obtienen diferencias de amplitud en algún componente, conviene recordar que dichas diferencias pueden presentarse sin cambios en la fuerza eléctrica de la actividad neural subyacente. A este respecto, es preciso tener en cuenta que el promedio asume invarianza a lo largo de los ensayos, sobre todo en la latencia en que se presenta el PRE en cada ensayo, lo que es muy difícil que ocurra, sobre todo para los componentes endógenos. Así, las diferencias de amplitud se pueden presentar en realidad como consecuencia de las diferencias

en la latencia de aparición de la señal, o porque hay diferente proporción de ensayos para cada condición.

- e) ¿Puede interpretarse la polaridad de un PRE en términos de los procesos cognoscitivos en estudio?

La polaridad con la que se presenta una forma de onda de los PRE no tiene un significado particular. La polaridad de un PRE depende de la localización de los electrodos de referencia y de la línea base contra la que se compara el efecto del PRE. La localización y la orientación dependen de los generadores intracerebrales de los PRE. También la polaridad puede variar por razones neurofisiológicas: que el impulso nervioso de entrada a la neurona sea excitatorio o inhibitorio, o que este impulso se reciba por sinapsis distales o proximales al cuerpo celular de la neurona en cuestión. La resultante de éstas y otras variables determina la polaridad de un PRE registrado en cuello cabelludo, y no las variables cognoscitivas a las que supuestamente podría asociarse esta polaridad.

- f) ¿Correlación o. causalidad?

Todas las inferencias que provienen de los estudios de neuroimagen (fMRI, PET, SPECT, etc) y de los PRE son correlativas. La actividad neural registrada en estos estudios no necesariamente está causada por el proceso cognoscitivo en cuestión. Puede ser incidental o colateral a dicho proceso. Para estudiar la causa, por ejemplo, de un proceso cognoscitivo, hay que interferir con la actividad neural en la que supuestamente está basado el proceso, y estudiar las consecuencias de ello.

1. 3 DISTINTOS COMPONENTES DE PRE

1.3.1 Componente P3

El componente P3 fue descubierto hace más de 40 años y ha proporcionado desde entonces mucha de la información que hoy en día tenemos acerca de las bases neurales subyacentes a la cognición (Bashore y van der Molen, 1991; Sutton y cols., 1965). A pesar de la cantidad de artículos existentes al respecto, la utilidad de P3 como una herramienta útil de medición ha tenido sus limitaciones ya que sus generadores neuronales permanecen todavía poco claros (Polich y Criado, 2006). Sin embargo, los recientes avances de los procesos subyacentes a los mecanismos de procesamiento de los subcomponentes P3a y P3b han posibilitado una aproximación plausible.

El paradigma “oddball” es el más utilizado para elicitar el componente P3, y nos podemos encontrar con tres modalidades diferentes. En la tarea “oddball” de estímulo único, el estímulo diana se presenta frecuentemente en el tiempo, sin que aparezca ningún otro estímulo más. En el “oddball” tradicional de dos estímulos, un estímulo diana infrecuente aparece en un fondo de estímulos estándar frecuentes. En el “oddball” de tres estímulos, el estímulo diana se presenta infrecuentemente en un fondo de estímulos estándar frecuentes y estímulos distractores infrecuentes. En estos tres tipos de modalidades, el sujeto debe responder o bien mentalmente o físicamente al estímulo diana, y no responder a ningún otro estímulo. En cada uno de los tres casos, el estímulo diana elicitaba un potencial amplio y positivo, que aumenta en amplitud desde los electrodos frontales a los parietales y tiene un pico de latencia alrededor de los 300 ms para la tarea auditiva y de 400 ms para los estímulos visuales (Johnson, 1993; Mertens y Polich, 1997).

Las diferentes investigaciones sugieren que el componente P3 muestra actividad cerebral cuando la representación del entorno del estímulo se actualiza (Donchin, 1981; Martín-Loeches y cols., 2001; Polich y Criado, 2006). Esta teoría asienta sus raíces en el modelo de Sokolov de la respuesta de orientación que se deriva de los efectos de habituación y deshabitación (Polich, 1989; Ravden y Polich, 1999; Sokolov, 1977). Tras el procesamiento sensorial inicial, el estímulo presente en ese momento se compara con el estímulo previo del “oddball” en la memoria de trabajo. Si no se detecta ningún cambio del atributo del estímulo, se mantiene el antiguo esquema del estímulo. Por contra, si se procesa un nuevo estímulo, los mecanismos de atención llevan a cabo una cascada de actualización de la representación mnésica para el contexto del estímulo, que elicitaba el componente P3 (Donchin y cols., 1986; Polich, 2007).

Los orígenes neuronales precisos de P3 son todavía imprecisos, a pesar de que se ha producido un apreciable progreso al respecto en los últimos 25 años. Así, varios hallazgos sugieren que el deterioro del hipocampo no elimina el componente P3, pero la alteración de la intersección temporo-parietal sí que afectaría a su producción. (Soltani y Knight, 2000).

La latencia de P3 se considera una medida de la velocidad de clasificación del estímulo, no relacionada con los procesos de selección de la respuesta (McCarthy y Donchin, 1981), y se asocia con la eficiencia cognitiva. Además, el componente de latencia se correlaciona negativamente con el rendimiento superior en los tests

neuropsicológicos de memoria inmediata en sujetos normales (Polich y cols., 1983; Polich y Martin, 1992).

1.3.1.1 Subcomponentes del componente P3: P3a y P3b

En primer lugar, hay que mencionar que el componente P3 del que hemos estado hablando hasta este punto se refiere en realidad al subcomponente P3b. Así, la aparición de un tono infrecuente en presencia de tonos frecuentes que se diferencian físicamente, en ausencia de una tarea, puede producir una onda positiva con una distribución de amplitud máxima frontocentral y un pico de latencia relativamente corto. Este componente se ha denominado P3a para diferenciarlo de la tarea de estímulo diana relevante, que elicit el subcomponente P3b (Polich y Criado, 2006; Snyder y Hillyard, 1976). El P3a de la estimulación auditiva se puede observar durante una tarea de procesamiento “oddball” en el 10-20% de adultos jóvenes normales (Polich y Hoffman, 1988). Este potencial se ha interpretado en términos de activación del lóbulo frontal (Friedman, 1994; Knight, 1997b), y se asocia con la redirección de la monitorización de la atención (Barceló y cols., 2000; Knight, 1997a; Spencer y cols., 2001), mientras que P3b aparece más representado en áreas parietales y cuando se asignan los recursos atencionales para la actualización de la memoria en la corteza asociativa (Polich y Criado, 2006).

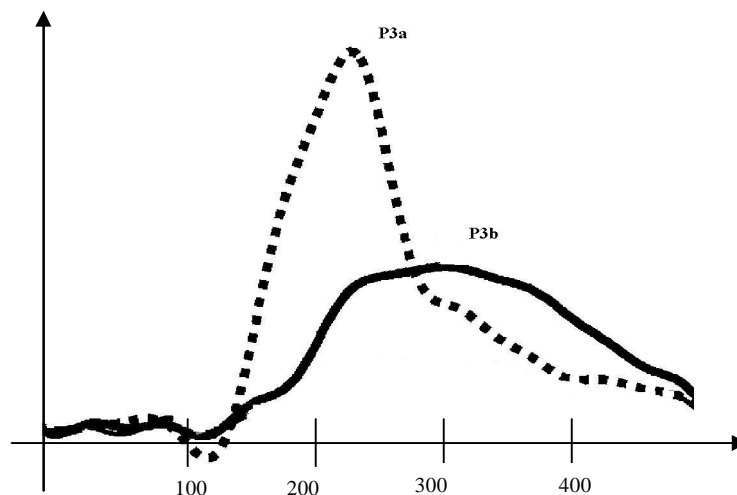
Las diferentes condiciones de estímulo/tarea parecen determinar los resultados de la topografía en el cuero cabelludo del componente P3, observándose el solapamiento de las activaciones neuronales involucradas, con una distinción entre el inicial P3a frontocentral y el posterior P3b parietal (He y cols., 2001). El contexto del estímulo, definido por el grado de similitud física entre los estímulos, determina la dificultad de la tarea (Demiralp y cols., 2001), mientras que el grado de focalización de la atención que se necesita gobierna la generación del subcomponente P3a (Knight, 1997b). Una posterior comparación mnésica que evalúa el estímulo presente en el contexto de un estímulo previo determina la generación del subcomponente P3b. Por lo tanto, es razonable suponer que el procesamiento inicial de un nuevo estímulo conlleva la atención focal temprana que subyace a la producción de P3a, mientras que la posterior comparación mnésica conlleva las operaciones asociadas con la producción de P3b (Polich, 2003).

El subcomponente P3a parece relacionarse con los cambios neuronales en el cíngulo anterior cuando el estímulo que llega reemplaza los contenidos de la memoria de trabajo, y se transmite al lóbulo inferotemporal donde están los mecanismos de

representación del mantenimiento del estímulo (Squire y Kandel, 1999). Por lo tanto, P3a se produce cuando un estímulo demandante conlleva atención del lóbulo frontal; por el contrario, P3b aparece cuando los recursos atencionales son asignados para la actualización mnésica en el córtex de asociación. Como sugiere este modelo, los sucesos neuroeléctricos que subyacen a la generación del componente P3 provienen de la interacción entre el lóbulo frontal y la función hipocampal/temporoparietal (Kiehl y cols., 2001). Además, la activación neuronal inicial durante la discriminación auditiva “oddball” puede proceder del córtex frontal derecho, ya que la amplitud de P3 es más amplia en el hemisferio derecho en comparación con las áreas frontocentrales izquierdas (Polich y cols., 1997). Tras el procesamiento frontal del estímulo, la actividad parece que se propaga a lo largo de los dos hemisferios por igual a lo largo del cuerpo caloso (Baudena y cols., 1995).

Así, y a modo de resumen cabe destacar que el subcomponente P3a aparece antes en el tiempo que el componente P3b (Polich y Criado, 2006), con una representación de amplitud máxima previa a los 300 milisegundos para P3a, y posterior para P3b (Polich, 2007), tal y como se observa en el gráfico 1.

Gráfico 1. Disposición de P3a y P3b en un paradigma oddball de tres estímulos



El componente P3 ha sido ampliamente utilizado para caracterizar la esquizofrenia, desde que inicialmente Roth y Cannon informasen que la amplitud, topografía y latencia de este componente aparecían alterados en los pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles (Roth y Cannon, 1972). Más concretamente, estos autores encontraron una amplitud reducida y una latencia aumentada en los pacientes esquizofrénicos, manteniéndose estas afirmaciones hoy en día (Bramon y cols., 2005;

Kim y cols., 2013; Mathalon y cols., 2010). Dado que no existen medidas de laboratorio que proporcionen un diagnóstico definitivo de la esquizofrenia (Jeon y Polich, 2003), la amplitud del componente P3 se ha estudiado como un posible marcador biológico para esta enfermedad (Bestelmeyer y cols., 2009; Bramon y cols., 2005).

En los pacientes con esquizofrenia existe un marcado deterioro del procesamiento cognitivo de la información contenida en los estímulos que reciben del ambiente (Nuechterlein y cols., 1994). Si se considera que los PRE endógenos, como sería el componente P3, constituyen correlatos electrofisiológicos del procesamiento cognitivo de la información, la alteración en alguno de los niveles de procesamiento cognitivo debe verse reflejada por alguna anomalía en dichos PRE (Martín-Loeches y cols., 2001).

Algunas de las funciones cognitivas alteradas en la esquizofrenia, en relación con el procesamiento de los estímulos, son la memoria a corto plazo y la atención (Nuechterlein y cols., 2004). Además, muchos de los sustratos neurofisiológicos de dichas funciones cognitivas parecen coincidir con los generadores de P3 (Jeon y Polich, 2003), y las operaciones cognitivas implicadas en la generación de este componente son precisamente aquellas que tienen que ver con la memoria y la atención. Así, en una tarea de P3, los pacientes deben memorizar el tipo de estímulo al que tienen que responder durante dicha tarea, lo que genera una representación mental de dicho estímulo en la memoria de trabajo. En contra de lo que ocurre en los sujetos sanos, al realizar esta actividad los pacientes con esquizofrenia mantienen un nivel de atención y/o motivación menores, así como una mayor capacidad de distracción, lo que puede explicar la disminución en la amplitud de P3 y el aumento en la latencia (Bramon y cols., 2004). Ford sugiere que la reducción de la amplitud de P3 en estos pacientes puede deberse a una limitación en el acceso a los recursos disponibles durante la ejecución de la tarea, así como al análisis insuficiente del estímulo (Ford, 1999). Además, si los eventos neuroeléctricos que subyacen a la generación del componente P3 se relacionan con una interacción entre el lóbulo frontal y la función hipocampal-temporo-parietal (Demiralp y cols., 2001), los estados de enfermedad que afectan al funcionamiento de los lóbulos frontal, temporal y parietal deberían afectar también a P3 (Jeon y Polich, 2001), tal y como sucede en la esquizofrenia.

De este modo, el componente P3 puede llegar a ser un elemento prometedor a la hora de desarrollar modelos biológicos que desvelen los posibles factores implicados en

la vulnerabilidad para desarrollar y padecer esquizofrenia (Martín-Loeches y cols., 2001). Más concretamente, el componente P3 auditivo se considera mejor marcador de rasgo para la esquizofrenia que P3 visual, al resultar ser más estable en el tiempo (Turetsky y cols., 2000). Asimismo, este componente parece ser mejor marcador de la psicopatología negativa que de la positiva (Mathalon y cols., 2000).

En cuanto a la alteración de dos de los índices clave de P3, es decir, la latencia y la amplitud, cabe destacar que su deterioro en la esquizofrenia supone implicaciones diferentes para esta enfermedad. En primer lugar, la amplitud sería el índice de accesibilidad a los recursos atencionales durante la evaluación del estímulo, mientras que la latencia es el índice de velocidad con que estos recursos se utilizan. La amplitud parece estar relacionada con la edad de inicio de la enfermedad, de tal modo que cuanto antes se haya manifestado la enfermedad en el paciente, más disminuida aparecerá la amplitud (Mathalon y cols., 2000). Otros autores basan las alteraciones electrofisiológicas de la amplitud de P3 en las anomalías de diversas estructuras del lóbulo temporal, de tal modo que la reducción del volumen de estas áreas se correlaciona con la disminución de dicha amplitud (Kawasaki y cols., 1997).

Sin embargo, si bien la disminución de la amplitud de P3 es un hecho contrastado en la bibliografía científica sobre el tema (Bashore y van der Molen, 1991; Bramon y cols., 2005; Kawasaki y cols., 1997), el aumento de la latencia no es un hallazgo tan contrastado, ya que no todos los autores encuentran dicho incremento en todas las muestras de pacientes estudiadas (de Wilde y cols., 2008). Se ha observado en pacientes con esquizofrenia que la aparición de un aumento en la latencia de la onda P3 puede ser consecuencia de un retraso en la velocidad a la hora de activar distintas áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de los estímulos, y por lo tanto de una disminución en la velocidad de procesamiento de la información (O'Donnell y cols., 1995). Asimismo, la latencia parece estar relacionada con el curso de la enfermedad, observándose un aumento de dicho aspecto en pacientes con esquizofrenia crónica (O'Donnell y cols., 1999).

1.3.2. Componente de PRE para medir el filtrado sensorial

La habilidad del cerebro para inhibir o suprimir la respuesta ante el estímulo sensorial irrelevante se denomina filtrado sensorial. El filtrado sensorial es un proceso altamente automático que protege a las redes corticales superiores de una sobrecarga de

información sensorial (Franks y cols., 1983). Un procedimiento electrofisiológico que se ha usado con frecuencia para medir el filtrado sensorial en humanos es el paradigma de condicionamiento prueba (Boutros y cols., 1993; Cullum y cols., 1993; Nagamoto y cols., 1989). Las respuestas cerebrales ante este paradigma incluyen las respuestas auditivas evocadas de media latencia, que son una serie de potenciales cerebrales tempranos elicitados por estímulos auditivos, y que aparecen entre los 40 y 250ms post-estímulo. Estas respuestas evocadas incluyen tres componentes separados: P50, N1 y P2. Dichos componentes reflejan estadios secuenciales de procesamiento de la información auditiva en el cerebro, siendo P50 el que refleja un estadio pre-atencional, N1 atencional temprano y P2 atencional tardío. En el paradigma de filtrado sensorial se presentan ensayos con dos estímulos auditivos con sonido de “click”: el primero es condicionante (E1) y el segundo de prueba (E2), y pueden tener parámetros variables de duración, intensidad, intervalo inter-estímulo e intervalo inter-ensayo. En la respuesta normal, E2 debe tener menor amplitud que E1; y en la anormal no se observaría dicha disminución en la amplitud de E2. Los principales parámetros empleados van de 0.04 msec a 0.05 msec de duración, con 70, 90 y 110 dB de intensidad, con un intervalo inter-estímulo entre 500 y 1000 msec, y con intervalos inter-ensayo de 6-11 seg.

1.3.2.1 Componente P50

El componente P50 es un PRE con respuesta de latencia media que se origina en el lóbulo temporal medio, en la zona del hipocampo. Se ha propuesto que son las células piramidales situadas en el giro temporal la fuente más probable del componente P50 en el registro electroencefalográfico, correspondiente al electrodo Cz situado en la zona del vértex. Se trata de un componente con una amplitud no superior a $50\mu\text{V}$ ni inferior a $0.5\mu\text{V}$. Para elicitar el componente P50, se utiliza un paradigma de ‘doble-click’, donde se presentan dos clicks auditivos con una diferencia temporal de 500 ms entre ellos. El primer clic (E1) es el estímulo condicionante, mientras que el segundo estímulo (E2) es el estímulo de prueba (o estímulo condicionado), ya que se utiliza para probar el grado en que una persona es capaz de filtrar las respuestas ante el E2 tras la exposición a E1. Las respuestas en el EEG, que normalmente se miden en el vértex, se promedian para E1 y E2 de forma separada. La magnitud del filtrado se evalúa mediante puntuaciones que relacionan las amplitudes de E1 y E2 o bien mediante el ratio (E2/E1) o mediante la diferencia (E1-E2) (Potter y cols., 2006). En el paradigma de P50, el fenómeno de habituación se produce cuando E1 activa las interneuronas a través de los receptores

nicotínicos, que provocan la liberación de GABA, con la que las células piramidales del hipocampo no logran ser excitadas por E2 y por lo tanto no responden a éste.

El componente P50 ha atraído un gran número de investigaciones en el campo de la esquizofrenia ya que parece ser relativamente resistente a los estados de humor del participante y a las manipulaciones cognitivas. Se piensa además que el componente P50 refleja un estadio de procesamiento preatencional. En los voluntarios sanos, P50 aparece significativamente atenuado en respuesta al estímulo de prueba en comparación con el estímulo condicionante, denominado supresión P50, y que indica un mecanismo del filtrado sensorial intacto. Por el contrario, los pacientes con esquizofrenia parecen demostrar generalmente fallos significativos en la supresión de P50, a pesar de que existe cierta evidencia acerca de que sus ratios de filtrado anómalo podrían ser el resultado de una respuesta disminuida ante el estímulo condicionado (Patterson y cols., 2008). Un número de teorías sugieren que la esquizofrenia está caracterizada principalmente por una cognición alterada, y que los déficits en percepción y atención son básicos para la enfermedad y sus síntomas (Braff y Geyer, 1990; Geyer y Braff, 1987). Una hipótesis central propone que la causa de estos déficits es que los individuos con esquizofrenia no pueden inhibir, o filtrar estímulos sensoriales irrelevantes, dando lugar a una inundación sensorial y a una sobrecarga de la información que alcanza la conciencia (Shakow y cols., 1966; Venables, 1963). El problema del filtrado sensorial observado en esquizofrenia podría resultar de una hiperexcitabilidad y de un déficit en redes corticales y subcorticales neuronales inhibitorias (Freedman y cols., 1987). El filtrado auditivo anómalo que se observa en esquizofrenia (ratio E2/E1 disminuido) se ha sugerido que es un rasgo fijo que está genéticamente asociado y que muestra potencial para ser considerado como un endofenotipo. La evidencia que apoya el ratio sensorial de P50 como un posible endofenotipo es que el déficit se ha observado en familiares de pacientes con esquizofrenia que no muestran síntomas de esquizofrenia (Clementz, 1998; Freedman y cols., 2000).

1.3.2.2 Componente N1

La amplitud del componente N1 aparece con frecuencia reducido en esquizofrenia, y las amplitudes disminuidas de N1 se han propuesto también como marcadores de cambios cerebrales funcionales relacionados con la predisposición genética a padecer esquizofrenia (Ahveninen y cols., 2006). Sin embargo, dada la complejidad de los factores que pueden influir en la amplitud de N1, la interpretación de una amplitud de

N1 disminuida ha permanecido de algún modo poco clara. Esta proposición se apoya por estudios en familiares de primer grado y por hallazgos que muestran que la disminución de la amplitud de N1 es relativamente independiente de la gravedad de los síntomas. Además, el componente N1 puede ser una herramienta muy útil en estudios de mecanismos que subyacen a la patofisiología de la esquizofrenia. Por ejemplo, dada su sensibilidad al procesamiento cortical auditivo, se ha estudiado la disfunción del mecanismo de descarga corolaria en esquizofrenia usando la amplitud N1 como un reflejo de la respuesta cortical a sonidos de discurso mientras están hablando (Ford y Mathalon, 2004). Más recientemente, el filtrado N1 mostró estar significativamente alterado en una muestra mixta de pacientes con esquizofrenia y sin tratamiento neuroléptico (Boutros y cols., 2009; Brockhaus-Dumke y cols., 2008). Existe también evidencia acerca de un déficit significativo del filtrado de N1 en pacientes con esquizofrenia estables y con tratamiento antipsicótico (Boutros y cols., 2009).

1.3.2.3 Componente P2

El componente P2 es un potencial eléctrico con dirección positiva, cuyo pico máximo aparece alrededor de los 200ms tras la presentación del estímulo (variando en torno a los 150 y 275ms). La distribución de este componente en el cerebro se localiza en las regiones centrofrontal y parietooccipital. Generalmente su mayor amplitud se encuentra en la región frontal del cuero cabelludo. Una de las dificultades a la hora de estudiar este componente es que parece estar modulado por una amplia y diversa cantidad de tareas cognitivas. Sin embargo parece que hay cierto acuerdo en considerar P2 como una medida del procesamiento de orden superior, modulado por la atención. Se sabe que P2 se elicitaba típicamente como respuesta normal ante la presentación de un estímulo y se ha estudiado en relación con la búsqueda y atención visual, lenguaje y memoria. En general, el componente P2 podría ser una parte del sistema de emparejamiento cognitivo que compara los estímulos sensoriales con los almacenados en la memoria.

El componente P2 ha sido subestimado en el estudio de los PRE en esquizofrenia. Sin embargo existe evidencia también sobre las alteraciones en la amplitud de este componente en pacientes con esquizofrenia. De hecho, Mazhari y su equipo encontraron que la disminución en el componente P2 proporcionaba la medida más discriminante para clasificar a los pacientes con esquizofrenia con deterioro cognitivo significativo (Mazhari y cols., 2011).

1.3.3 Otros componentes de PRE

1.3.3.1 Componente de disparidad (en inglés, Mismatch Negativity-MMN)

El componente MMN se observa cuando los sujetos se exponen a una serie repetitiva de estímulos idénticos, con la aparición de estímulos de disparidad ocasionales (por ejemplo, una secuencia con muchos tonos de 800Hz y tonos ocasionales de 1200Hz). Los estímulos de disparidad elicitán una onda negativa, con una amplitud mayor en la línea mediocentral, y con un pico de amplitud máxima entre 160 y 220 ms. Otros componentes son también sensibles a las disparidades si son relevantes para la tarea, pero MMN se observa incluso si los sujetos no están usando la información del estímulo para una tarea (por ejemplo, si están leyendo un libro mientras se presentan los estímulos). Se considera que MMN refleja un proceso claramente automático que compara los estímulos presentes con un trazo de memoria sensorial de los estímulos precedentes.

El déficit en MMN se ha visto que es un aspecto robusto en pacientes crónicos con esquizofrenia y se considera también un endofenotipo para dicha enfermedad. Algunos estudios sugieren que el déficit de MMN es específico para la esquizofrenia y que no está relacionado con el tratamiento neuroléptico (Nagai y cols., 2013)

1.3.3.2 Componente P1

El componente P1 es un componente positivo, que suele aparecer alrededor de los 70-90ms, y que tiene un pico máximo en torno los 80-130ms. Su máximo pico de amplitud se encuentra sobre la zona occipital lateral, aproximadamente justo sobre el córtex pre-estriado ventrolateral, contralateral al campo visual en el que se presentan los estímulos (Mangun, 1995). Luck y cols propusieron que el efecto P1 es un reflejo de un “coste de atención”. Siempre que un participante presta atención a un área particular y el estímulo diana se presenta fuera de donde el participante está atendiendo, hay una disminución de la amplitud de P1 (Hink y cols., 1977). Luck y cols defienden que este decremento es en realidad un coste por atender a un lugar y ser incorrecto. Este decremento o supresión de P1 representa el coste de pararse para atender a un área y cambiar el foco de atención al lugar donde el estímulo diana está localizado (Luck, 2005).

Los déficits en el componente P1 se consideran un candidato prometedor como endofenotipo de la esquizofrenia. De hecho, las alteraciones en la generación del

componente P1 se han demostrado repetidamente en pacientes con esquizofrenia. Además, existe evidencia acerca de la presencia de disminución en la amplitud de P1 en los familiares de primer grado y clínicamente no afectados, de pacientes con esquizofrenia (Yeap y cols., 2006).

1.4. INHIBICIÓN PREPULSO

La inhibición prepulso (IPP) del reflejo de sobresalto es una medida de función inhibitoria y de procesamiento de la información relacionada con el tiempo, en el que un estímulo sensorial, el prepulso, inhibe la respuesta de sobresalto causada por un estímulo intenso repentino. La IPP se considera frecuentemente una medida operativa de un proceso denominado filtrado sensorial, mediante el que los estímulos excesivos o triviales son eliminados o filtrados de la conciencia, de tal modo que un individuo puede enfocar su atención en los aspectos más salientes del medio ambiente (Braff y Geyer, 1990).

Desde una perspectiva histórica, las teorías se centraron en primer lugar en el concepto de que la información se procesa a través de una serie o secuencia de pasos o estadios en un marco de procesamiento secuencial de los estímulos informativos. Estas operaciones organizadas de un modo serial y jerárquico se pensaba que sucedían en lugares progresivamente más superiores en el sistema nervioso central. Se consideraba que las alteraciones del procesamiento de la información ocurrían en varios estadios, dando lugar a la desregulación y disfunción a lo largo de un espectro de operaciones cognitivas y sus conductas asociadas (Braff y cols., 1991). Estos modelos de estadios fueron puestos en duda por una nueva generación de modelos “integracionistas”, que postulaban una teoría de red neural, que enfatizaban que las cascadas de neuronas en múltiples localizaciones crean un conjunto sinfónico integrado de eventos coordinados en el tiempo a lo largo de múltiples lugares (Braff, 1999). El reflejo de sobresalto consiste en una contracción de los músculos esqueléticos y faciales en respuesta a un estímulo repentino y relativamente intenso que se puede presentar en distintas modalidades (visual, auditivo, o táctil). Este reflejo se clasifica normalmente como un subtipo especial de una respuesta defensiva (Turpin, 1986). Una ventaja principal del paradigma del reflejo de sobresalto en la investigación de psicopatología y psicofarmacología es que se puede estudiar a través de las especies, dando lugar a la posibilidad de investigación transaccional (Braff y Geyer, 1990; Geyer y Braff, 1987).

En humanos, el componente del parpadeo de sobresalto se mide típicamente usando electromiografía (EMG) del músculo ocular orbicular (Graham, 1975). La respuesta de sobresalto demuestra también varias formas importantes de plasticidad que se exhiben a través de las especies, incluyendo IPP, habituación, y potenciación del miedo, que están reguladas por las estructuras prosencefálicas. Una forma de la plasticidad del sobresalto, la IPP, es la supresión normal del reflejo de sobresalto que aparece cuando el estímulo de sobresalto intenso (por ejemplo, un sonido intenso de 115 dB) es precedido por un pre-estímulo relativamente débil. Para inhibir el sobresalto, el estímulo prepulso debe preceder el estímulo de sobresalto entre 30-500ms (Graham, 1975; Ison y Hoffman, 1983). En la IPP, el evento sensorial débil (el prepulso) inhibe (filtra) la respuesta motora de sobresalto ante un estímulo de sobresalto; por lo tanto, se usa el término filtrado sensoriomotor para describir el constructo medido por la IPP. La IPP es un fenómeno experimental robusto: ocurre cuando el prepulso y los estímulos de sobresalto están en la misma o en distintas modalidades sensoriales (Blumenthal y Gescheider, 1987). Ocurre en todos los mamíferos, y no es una forma de condicionamiento porque aparece en la primera exposición de la combinación de estímulo prepulso y pulso (Blumenthal, 1996). El prepulso tiene influencias inhibitorias que pueden regularse por conexiones entre el circuito cortico-estriado-pálido-pontino (CSPP) y el cortico-estriado-pálido-talámico (CSPT), y el circuito de sobresalto primario en el puente troncoencefálico (Swerdlow y cols., 1992). Por lo tanto, la IPP refleja la activación de los procesos de filtrado conductual que están regulados por el circuito neural prosencefálico. Para elicitar la IPP, un estímulo prepulso débil activa procesos cerebrales que provocan respuesta a eventos sensoriales durante una ventana temporal posterior relativamente breve. Los límites del período temporal del filtrado atribuido al prepulso están empíricamente determinados a una duración aproximada de 30-500ms, tanto en humanos como en ratas (Graham, 1975). Los intervalos de prepulso-a-pulso de 30-240ms se utilizan típicamente en experimentos de IPP en humanos, apareciendo las amplitudes de inhibición máximas con intervalos de aproximadamente 120ms. El periodo de respuesta disminuida que sigue al prepulso protege transitoriamente la información contenida en el estímulo débil, de tal manera que puede ser procesado adecuadamente, sin interferencia del siguiente estímulo de sobresalto fuerte o disruptivo (Blumenthal, 1996).

Los pacientes con esquizofrenia suelen presentar con frecuencia déficits en aquellas tareas que miden el procesamiento de la información, voluntario y automático (Braff y cols., 2001). Desde 1978, la IPP de la respuesta de sobresalto se ha utilizado ampliamente para detectar los fallos en el procesamiento de la información en esquizofrenia (Braff y cols., 1978b). Además, las alteraciones en la IPP en esquizofrenia se observan a diferentes niveles, más concretamente entre 30 y 120 milisegundos (Braff y cols., 2007b; Braff y cols., 2001; Moriwaki y cols., 2009a; Turetsky y cols., 2007). Estos resultados se han confirmado y replicado en varias investigaciones con pacientes con esquizofrenia (Braff y cols., 1992; Grillon y cols., 1992; Turetsky y cols., 2007), en pacientes esquizotípicos (Cadenhead y cols., 1993), en los primeros estadios de la enfermedad, (Swerdlow y cols., 1995), en sujetos con predisposición a padecer psicosis (Rund y cols., 2004; B.I. Turetsky y cols., 2007), o incluso en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia (Cadenhead y cols., 2000). Se ha hipotetizado que estas alteraciones en la IPP son causadas por la existencia de una disfunción del filtrado sensorial en los pacientes con esquizofrenia (Braff y cols., 2007).

1.5. MATRICS CONSENSUS COGNITIVE BATTERY

El programa del Insitituto Nacional de Salud Mental de Investigación en Evaluación y Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia (del inglés *National Institute of Mental Health-Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*; NIMH-MATRICS) fue creado para promocionar los tratamientos cognitivos novedosos, identificar los componentes prometedores, catalizar la aceptación de la cognición como un objetivo de la farmacéutica, y focalizar el poder económico de la industria farmacéutica en la mejora y rehabilitación de la función cognitiva en esquizofrenia (Green y Nuechterlein, 2004). El programa MATRICS supuso la coordinación de especialistas del ámbito académico, la industria y la administración de alimentación y fármacos de EEUU. Una de las piezas claves que surgió de la iniciativa MATRICS fue la selección, a lo largo de un amplio proceso de consenso multidisciplinar, de una batería cognitiva estándar: la Batería Cognitiva Consensuada MATRICS (MCCB). Por lo tanto, la MCCB se desarrolló para obtener una batería para el uso en ensayos clínicos en la investigación de la esquizofrenia (Nuechterlein y cols., 2008). Además, a lo largo de los últimos años, la MCCB se ha traducido y aplicado satisfactoriamente en múltiples idiomas: chino, alemán, hindi, ruso, español para españoles, y español para latino-americanos. Más concretamente, en nuestro país ha

sido recientemente validada y estandarizada, lo que permite que esta batería sea un instrumento de evaluación cognitiva fiable y útil, tanto en la investigación como en la clínica en la población española (Rodríguez-Jiménez y cols., 2012). Los estudios más recientes sobre la MCCB en esquizofrenia han demostrado a su vez cómo esta batería resulta ser altamente sensible en la detección de los déficits cognitivos más característicos de estos pacientes (August y cols., 2012). La velocidad de procesamiento y la cognición social son las áreas que distinguen mejor a los sujetos con esquizofrenia de la población en general; y la velocidad de procesamiento junto con el aprendizaje visual y la atención-vigilancia son los dominios cognitivos que distinguen óptimamente a los pacientes que finalmente consiguen desempeñar su trabajo de un modo eficaz y satisfactorio de los que no (Kern y cols., 2008). Estos resultados se han encontrado incluso en poblaciones de pacientes adolescentes con inicio temprano de psicosis, siendo los déficits en los dominios cognitivos de la MCCB de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo los más destacados (Kelleher y cols., 2013). Otros autores han encontrado también, que además de la utilidad del empleo de la MCCB en pacientes con esquizofrenia, esta batería representa también una medida útil en el estudio del funcionamiento cognitivo en pacientes diagnosticados de trastorno bipolar (Burdick y cols., 2011).

Siete factores cognitivos son los que se han identificado y replicado en los diferentes y diversos estudios que se han realizado y estos representan por lo tanto las dimensiones principales del déficit cognitivo en esquizofrenia: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social (Nuechterlein y cols., 2004). Más concretamente, las 10 pruebas que componen esta batería neuropsicológica son las siguientes:

1. Test del Trazo: Parte A (en inglés, *Trail Making Test: Parte A (TMT)*)
2. Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia: Codificación de símbolos (en inglés, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol-Coding (BACS-SC)*)
3. Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (en inglés, *Hopkins Verbal Learning Test—Revised (HVL-R)*)

4. Escala de Memoria de Wechsler-Tercera Edición: Span espacial (en inglés, *Wechsler Memory Scale—Third Edition: Spatial Span(WMS-SS)*)
5. Test de Span de Letras y Números (en inglés, *Letter-Number Span Test (LNS)*)
6. Batería de Evaluación Neuropsicológica: Laberintos (en inglés, *Neuropsychological Assessment Battery (NAB): Mazes*)
7. Test de Memoria Visuoespacial Breve-Revisado (en ingles, *Brief Visuospatial Memory Test—Revised (BVMT-R)*)
8. Test de Fluencia de Categorías (en ingles, *Category Fluency Test: Animal naming (Fluency)*)
9. Tets de Inteligencia Emocional Mayer–Salovey–Caruso: Manejo de Emociones (en inglés, *Emotional Intelligence Test (MSCEIT): Managing Emotions*)
10. Test de Rendimiento Continuo-Pares idénticos (en inglés, *Continuous Performance Test—Identical Pairs (CPT-IP)*)

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1. JUSTIFICACIÓN

Los estudios neuropsicológicos y psicofisiológicos en esquizofrenia se vienen realizando desde hace varias décadas, y en general se han encontrado alteraciones utilizando ambos enfoques. Además, la importancia que dichos déficits tiene para muchos investigadores interesados en el estudio de la esquizofrenia radica en la búsqueda de marcadores psicofisiológicos y neuropsicológicos que ayuden a la intervención y detección prematura de estos pacientes. Un aspecto algo más controvertido sería el concepto *per se* de esquizofrenia. Tal y como se menciona en el apartado de la introducción, este término resulta muy amplio (Keshavan y Schooler, 1992). Así, los pacientes con esquizofrenia, tal y como se suele definir en la mayoría de las investigaciones previas, resulta ser una muestra muy heterogénea de sujetos, y por lo tanto muchas variables acaban influyendo e interfiriendo en los resultados. Cada vez son más los investigadores que se centran en muestras más homogéneas de pacientes con esquizofrenia. Además, un aspecto importante de cara a observar las alteraciones evitando las variables asociadas con la evolución de dicha enfermedad es usar grupos de pacientes que se encuentren en las fases más iniciales de la enfermedad. Nuestro principal interés desde un inicio fue estudiar el funcionamiento cognitivo en esquizofrenia, intentando controlar todas las posibles variables que podrían influir y por lo tanto enmascarar, los déficits más destacados en esta enfermedad. Así, la muestra que seleccionamos se compondría de pacientes que habían sufrido un primer episodio psicótico, siendo este grupo de pacientes a su vez el que ha suscitado mayor interés en la última década.

Otro aspecto interesante del presente estudio fue la caracterización del funcionamiento cognitivo, y más concretamente del atencional, en las fases más iniciales de la enfermedad, describiendo dicho funcionamiento desde las fases más automáticas hasta los niveles más complejos. Para ello, la evaluación de la cognición la realizamos utilizando dos diferentes perspectivas: la neuropsicológica y la psicofisiológica. La principal razón por la que decidimos estudiar dicho funcionamiento utilizando estas dos aproximaciones radica en la posibilidad de obtener un conocimiento exhaustivo y amplio de las funciones cognitivas en esquizofrenia, abarcando todos los niveles y estudiando diferentes mecanismos cognitivos subyacentes. Por último, un aspecto novedoso del presente estudio fue determinar la interacción y posible

interdependencia entre dichos déficits, lo que permitiría acotar una realidad tan compleja como es la de las alteraciones cognitivas en estos pacientes.

En cuanto a la evaluación neuropsicológica, si bien la investigación en esquizofrenia ha utilizado un extenso y heterogéneo conjunto de tests, para el presente estudio consideramos importante seleccionar una batería de pruebas que recogiese de modo fiable las alteraciones en los dominios cognitivos más deteriorados en estos pacientes. Por ello, y tal y como adelantamos en la parte de la introducción, escogimos la MCCB. En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo por aunar las principales pruebas neuropsicológicas que mejor detectan las alteraciones cognitivas en esquizofrenia. De este modo, consideramos importante utilizar una batería que se utiliza extensamente en el resto de países, para poder obtener resultados que puedan ser fiables y más fáciles de extrapolar a otras muestras de pacientes. Además, en nuestro servicio de Psiquiatría del Hospital 12 de Octubre se inició hace 4 años la validación en población española de la MCCB. De este modo, la utilización de esta batería con nuestra muestra específica de pacientes con PEP se engloba dentro de un interés por parte de nuestro equipo de trabajo de hacer de la MCCB la batería específica para la investigación en esquizofrenia. De hecho, dicha batería ha sido recientemente validada en población española (Rodríguez-Jiménez y cols., 2012).

En relación con la evaluación psicofisiológica, uno de nuestros intereses más destacados era estudiar el filtrado sensorial en los pacientes con PEP, ya que éste aparece marcadamente deteriorado en esquizofrenia, y estaría relacionado con la percepción de la realidad que caracteriza a esta población. Para ello, utilizamos la IPP, que se considera un potencial marcador endofenotípico para el diagnóstico de esta enfermedad, y esto nos permitía obtener una medida objetiva del filtrado sensorial y la capacidad de inhibición (Grillon y cols., 1992). Además, desde hace varios años, nuestro equipo de trabajo ha tenido un gran interés en estudiar las alteraciones en IPP en distintas patologías psiquiátricas, y esto se ha visto reflejado finalmente en la publicación de varios artículos en revistas científicas de alcance nacional e internacional (Aragüés y cols., 2011; García-Sánchez y cols., 2011; Jurado-Barba y cols., 2011; Marín y cols., 2012; Morales-Muñoz y cols., 2013; Rubio y cols., 2013). Por lo tanto, y siguiendo la línea de investigación de nuestro propio equipo, escogimos para este estudio el mismo paradigma de IPP que se ha utilizado en los últimos años en el Laboratorio de Psicofisiología Clínica del Servicio de Psiquiatría de nuestro hospital.

Los resultados obtenidos por nuestro equipo de investigación utilizando este paradigma han sido publicados además en diferentes revistas científicas a nivel nacional e internacional, por lo que podemos afirmar su eficacia.

Por último, la segunda técnica que utilizamos para la evaluación psicofisiológica, fue los PRE, empleando dos paradigmas: P3 y filtrado sensorial de doble click. Tal y como sucedía con el paradigma de la IPP, las alteraciones en estos componentes de los PRE han sido considerados marcadores endofenotípicos para la esquizofrenia, lo que incrementaría la aportación de una información fiable y objetiva acerca de las alteraciones cognitivas en estos pacientes. Dado que estos son componentes ampliamente estudiados en esquizofrenia, nuestro interés se centró en determinar la existencia de correlaciones tanto con las pruebas neuropsicológicas como con la IPP, lo que tendría por lo tanto una mayor relevancia y fiabilidad de cara a poder establecer los déficits cognitivos en las fases iniciales de la enfermedad.

Por lo tanto, con el presente trabajo de investigación, y a diferencia de lo que aparece en la mayoría de los estudios sobre el funcionamiento cognitivo en esquizofrenia, pretendemos aportar una perspectiva multidisciplinar y amplia sobre el estudio del funcionamiento y deterioro cognitivo en las fases iniciales de la esquizofrenia. Dicha caracterización permitirá tener una visión más amplia acerca de esta enfermedad, y por lo tanto poder establecer cuáles son los aspectos dentro de las neurociencias que más importancia conllevan de cara a la evaluación y posterior tratamiento y rehabilitación en estos pacientes.

2.2. OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo de investigación fue estudiar las alteraciones cognitivas, y más concretamente los déficits atencionales, a nivel neuropsicológico, y psicofisiológico que aparecen en las fases más iniciales de la esquizofrenia, así como el grado de deterioro cognitivo de estos pacientes en comparación con un grupo control de sujetos sanos. Así, obtendríamos una descripción desde las fases más automáticas hasta las fases más tardías, caracterizando su funcionamiento cognitivo desde un punto de vista amplio y multidisciplinar. Nuestro objetivo secundario fue determinar hasta qué grado los déficits en los distintos estadios del continuo de la atención se afectaban entre sí. Si bien la mayoría de los artículos estudian dichas medidas por separado, son pocos los autores que han observado dichos

déficits en su conjunto. Muchas veces nos esforzamos en estudiar las diferentes alteraciones que aparecen en esta enfermedad, pero nos olvidamos de la implicación e influencia que pueden tener dichos déficits entre sí. Mirando una realidad desde perspectivas aisladas es difícil poder llegar a una decisión clara sobre qué está alterado realmente. Así, la importancia de estudiar la relación entre las alteraciones neuropsicológicas y psicofisiológicas en pacientes con PEP permitirá tener un conocimiento más extenso y relevante de qué funciones cognitivas se encuentran alteradas más específicamente en estos pacientes, así como qué funciones están preservadas, o relativamente preservadas en las fases más iniciales de la enfermedad. Esto permitiría por lo tanto utilizar o potenciar dichas áreas en una posterior intervención cognitiva y / o farmacológica.

Así pues, los objetivos concretos de la tesis han sido:

- ✓ El objetivo principal fue evaluar el proceso atencional en las fases más iniciales de la esquizofrenia, desde diferentes perspectivas, es decir, desde la neuropsicológica y la psicofisiológica.
- ✓ El objetivo secundario fue evaluar la relación que existe entre la respuesta neuropsicológica y la psicofisiológica, con el fin de determinar hasta qué punto los déficits en determinados niveles pueden llagar a influirse entre sí.

2.3. HIPÓTESIS

Siguiendo los resultados obtenidos en estudios previos en relación con la existencia de alteraciones neuropsicológicas y psicofisiológicas en pacientes con esquizofrenia, y concretamente en este caso en pacientes con PEP, las hipótesis que nos planteamos fueron las siguientes:

- ✓ En relación al objetivo principal acerca del estudio del funcionamiento atencional desde diferentes metodologías de evaluación en nuestra muestra de pacientes en comparación con los controles, hipotetizamos que los pacientes con PEP obtendrán:
 - Puntuaciones más bajas que los controles en todos los subtests que componen la MCCB. Así, los pacientes mostrarán alteraciones a nivel neuropsicológico en todos los dominios cognitivos que engloba esta batería.

- Los pacientes con PEP obtendrán porcentajes más bajos de IPP a 30, 60 y 120 milisegundos, lo que supondrá alteraciones a nivel de la capacidad de filtrado sensorial y de inhibición de la información irrelevante.
 - Los pacientes con PEP presentarán amplitudes más pequeñas en cada uno de los componentes que aparecen en un paradigma oddball de P3 con 3 estímulos. Dichas disminuciones de las amplitudes aparecerán tanto en los componentes tempranos como en los tardíos.
 - Los pacientes con PEP mostrarán amplitudes más pequeñas en los componentes P50, N1 y P2 que componen un paradigma de filtrado sensorial de dos pares de click idénticos. Así, y en consonancia con la hipótesis respecto a la IPP, esta disminución de los componentes sustentará la existencia de deterioro en el filtrado sensorial desde las fases más iniciales de la esquizofrenia.
- ✓ En relación con el segundo objetivo acerca del estudio de las relaciones entre las diferentes alteraciones en los pacientes con PEP, las hipótesis iniciales fueron las siguientes:
- Los déficits atencionales a niveles más iniciales determinarán las alteraciones en el funcionamiento atencional más complejo.
 - Las alteraciones en el funcionamiento en la IPP y la disminución en las amplitudes de los componentes de PRE del paradigma de doble click mostrarán relaciones entre sí, ya que ambos paradigmas son pruebas válidas para medir el deterioro en la capacidad de filtrado sensorial en los pacientes con PEP.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. PARTICIPANTES

La muestra de sujetos que escogimos para el presente trabajo de investigación se compuso de 38 pacientes diagnosticados de Primer Episodio Psicótico (PEP), y un grupo de 38 controles sanos, pareados por sexo y edad. Los pacientes del estudio fueron derivados por el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre, una vez que el psiquiatra establecía el diagnóstico de PEP según los criterios del DSM-IV (APA, 1994). Por su parte, los sujetos que conformaron el grupo de controles procedían de diferentes lugares de la comunidad de Madrid, aceptando a participar voluntariamente en las evaluaciones neuropsicológicas y psicofisiológicas. Dado que tanto la prueba de IPP como los dos paradigmas de PREs consistían en escuchar diferentes estímulos auditivos mediante la utilización de dos auriculares, fue requisito inicial asegurarnos de que todos los sujetos poseían una capacidad auditiva que se encontrase dentro de los rangos de normalidad, con un límite inferior para el tono de 20 Hz y de 20 dB en intensidad (Picton y cols., 2000). Todos ellos firmaron el consentimiento informado antes de comenzar el estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión que se establecieron para conformar la muestra de pacientes con PEP en el presente estudio fueron los siguientes:

- ✓ Criterios de inclusión:
 - Edad comprendida entre los 18 y 40 años.
 - Presencia de síntomas positivos/negativos no superior a un año.
 - Consentimiento informado para el estudio firmado por el paciente o por su tutor legal.
- ✓ Criterios de exclusión:
 - Presencia de enfermedades orgánicas del sistema nervioso central (SNC).
 - Retraso mental.
 - Patología somática con repercusión mental.

En cuanto al grupo de controles sanos se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión a la hora de ser reclutados para el presente estudio:

- ✓ Criterios de inclusión:
 - Edad comprendida entre los 18 y 40 años.
 - Consentimiento informado para el estudio firmado por el sujeto.
- ✓ Criterios de exclusión:

- Antecedentes psiquiátricos personales y / o neurológicos.
- Antecedentes psicóticos de familiares de primer grado.
- Haber estado tomando algún tipo de psicofármaco o corticoides durante un tiempo prolongado.
- Abuso de sustancias en los seis meses anteriores a la evaluación y/o - durante un tiempo prolongado a lo largo de su vida.

3.2. METODOLOGÍA

3.2.1 Batería cognitiva consensuada MATRICS

La versión de la batería MCCB que se utilizó para el presente estudio fue la validada al castellano (Rodríguez-Jiménez y cols., 2012). Tal y como se mencionó en la introducción, para la evaluación neuropsicológica se utilizaron los 10 subtests que componen la batería MCCB:

1. Test del Trazo: Parte A (en ingles, *Trail Making Test: Part A (TMT-A)*)
2. Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia: Codificación de símbolos (en inglés, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding (BACS-SC)*)
3. Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (en inglés, *Hopkins Verbal Learning Test—Revised (HVLTR)*)
4. Escala de Memoria de Wechsler-Tercera Edición: Span espacial (en inglés, *Wechsler Memory Scale—Third Edition (WMS-SS): Spatial Span*)
5. Test de Span de Letras y Números (en inglés, *Letter-Number Span Test (LNS)*)
6. Batería de Evaluación Neuropsicológica: Laberintos (en inglés, *Neuropsychological Assessment Battery (NAB): Mazes*)
7. Test de Memoria Visuoespacial Breve-Revisado (en ingles, *Brief Visuospatial Memory Test—Revised (BVMT-R)*)
8. Test de Fluencia de Categorías (en ingles, *Category Fluency Test: Animal naming (Fluency)*)
9. Test de Inteligencia Emocional Mayer–Salovey–Caruso: Manejo de Emociones (en inglés, *Emotional Intelligence Test (MSCEIT): Managing Emotions*)

10. Test de Rendimiento Continuo-Pares idénticos (en ingles, *Continuous Performance Test—Identical Pairs (CPT-IP)*)

3.2.2 Inhibición prepulso

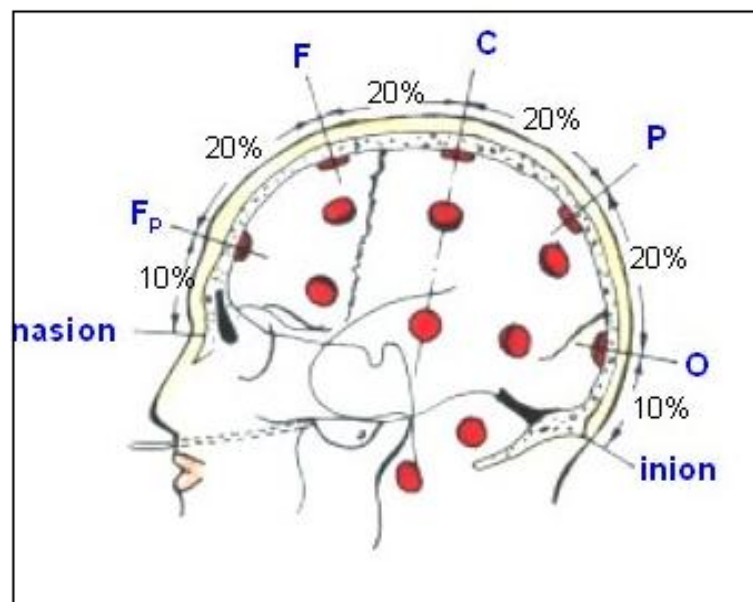
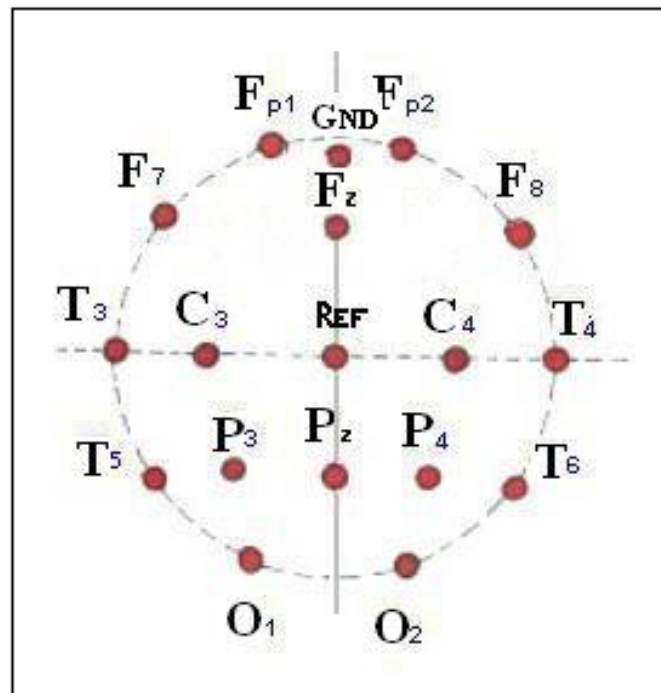
Para el registro de la IPP, utilizamos un sistema de monitorización comercial que mide la respuesta de sobresalto en humanos (CIBERTEC, SA), y lo utilizamos para generar y medir los estímulos auditivos de sobresalto, así como para grabar y medir la actividad electromiográfica (EMG), (usando el software STARTLEH, un módulo eléctrico WNS 220, un ADInstrument Bio Amp, y una unidad de datos PowerLab).

3.2.3 Potenciales relacionados con el evento

Para el registro de los componentes de PRE en los dos paradigmas de P3 y filtrado sensorial de doble click en toda la muestra que compuso este trabajo de investigación, se utilizaron los instrumentos de medida, registro y análisis que paso a mencionar a continuación. Dicho material se encuentra situado en el Laboratorio de Psicofisiología Clínica del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre.

- Ordenador Dell Vostro 220MT Intel Core Duo E7500, 4096MB, 320GB, con sistema operativo Windows XP. Este ordenador lo utilizamos para emitir los estímulos auditivos, para registrar y posteriormente analizar los PREs del EEG y para el almacenamiento de dichos datos.
- Gorro para el registro de EEG con 16 electrodos dispuestos según el sistema internacional de referencia 10-20 (AES, 1994). Dichos electrodos estaban compuestos por una aleación de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl), de tal modo que permiten registrar con precisión cambios muy pequeños de los PRE (Picton y cols., 2000). Utilizamos también dos electrodos externos para controlar el movimiento ocular (VEOG). La figura 1 muestra la disposición de todos los electrodos.

Figura 1. Disposición de los 16 electrodos en el cuero cabelludo según el sistema internacional 10-20.



- Sistema V-Amp de BrainVision con 16 canales de EEG (Fp1, Fp2, F7, F8, Fz, T3, T4, C3, C4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1, O2) y dos canales auxiliares (AUX1 y

AUX2) y el software BrainVision Recorder v 1.05: para la amplificación y registro del EEG y de PRE.

- Software BrainVision Analyzer v 1.05: permite el procesamiento del EEG y el análisis de los PREs.
- Presentation®: para la presentación de los estímulos auditivos de ambos paradigmas.
- ERPLAB v2.1.0.6: para el análisis del EEG y los PRE.

3.3. PROCEDIMIENTO

Las evaluaciones neuropsicológicas y psicofisiológicas se realizaron en dos sesiones diferentes, respectivamente. Además, previo a realizar dichas evaluaciones en sí mismas, en el caso de los pacientes se realizaba también una entrevista inicial donde se explicaba al paciente el objetivo del estudio y las tareas que se realizarían en las posteriores sesiones, se procedía a la firma conjunta del consentimiento informado por parte del paciente y del investigador, y se recogían los datos sociodemográficos de cada sujeto. En el caso de la información clínica, estos datos los proporcionaba el psiquiatra de referencia de cada paciente. En cuanto a los controles, mediante una llamada telefónica se les explicaba el objetivo del estudio y las evaluaciones que se realizarían. En la primera sesión de evaluación, este grupo de controles firmaba el consentimiento informado y se recogían los datos sociodemográficos.

En la primera sesión de evaluación se aplicaba tanto al grupo de pacientes como al de controles la evaluación psicofisiológica: IPP y PRE. En primer lugar se aplicaba la IPP, con una duración de 15 minutos, y después el registro de PRE. Tanto en controles como en pacientes alternábamos el orden de registro de los paradigmas de P3 y filtrado sensorial de doble click, con el fin de evitar el posible sesgo de fatiga producido por el orden de aplicación de la tarea. En la segunda sesión llevábamos a cabo la prueba MCCB. Esta evaluación duraba aproximadamente entre una hora y una hora y media, dependiendo del funcionamiento y/o deterioro cognitivo de cada sujeto. El tiempo que transcurría entre las evaluaciones neuropsicológica y psicofisiológica era inferior a un mes.

3.3.1 Batería cognitiva consensuada MATRICS

Los 10 subtests que componen la batería MCCB se administraron siempre en el mismo orden que estableció Kern en un inicio (Kern y cols., 2008) y que han seguido el

resto de autores en la validación y estandarización de esta batería en los distintos países (Rodríguez-Jiménez y cols., 2012). Este orden lo decidieron Kern y su equipo por dos principales razones: a) para empezar la batería con tareas de una menor demanda cognitiva que fuesen relativamente directas y fáciles de entender, y para facilitar el rendimiento óptimo al iniciar la tarea; y b) para alternar medidas verbales con medidas no-verbales, para minimizar la interferencia entre pruebas.

1. TMT- A

Tarea: dibujar una línea para unir en orden consecutivo números que aparecen predispuestos en una hoja de modo aleatorio.

Puntuación: tiempo total (segundos).

Dominio cognitivo: velocidad de procesamiento.

2. BACS-SC

Tarea: escribir números que corresponden a símbolos sin sentido lo más rápido posible en 90 segundos.

Puntuación: número de ítems correctos.

Dominio cognitivo: velocidad de procesamiento.

3. HVL-T-R

Tarea: escuchar una lista de 12 palabras y repetirlas en series de tres ensayos.

Puntuación: suma del número de respuestas correctas en los 3 ensayos.

Dominio cognitivo: aprendizaje/memoria verbal.

4. WMS-SS

Tarea: recordar y repetir qué serie de bloques el administrador de la prueba ha señalado, primero en orden directo y después inverso.

Puntuación: suma de las puntuaciones directas para ambas condiciones.

Dominio cognitivo: memoria de trabajo (no-verbal).

5. LNS

Tarea: escuchar series de letras y números y repetirlas tras reordenarlas mentalmente numérica y alfabéticamente.

Puntuación: número total de respuestas correctas.

Dominio cognitivo: memoria de trabajo (verbal).

6. Laberintos

Tarea: los participantes tienen que realizar siete laberintos que van aumentando de dificultad.

Puntuación: las puntuaciones se basan en la velocidad con que los participantes completan los 7 laberintos.

Dominio cognitivo: razonamiento y resolución de problemas.

7. BVMT-R

Tarea: a los participantes se les muestra una hoja donde aparecen seis figuras geométricas, durante 10 segundos y en tres ensayos. Se les pide que dibujen dichas figuras en una hoja de papel después de cada ensayo.

Puntuación: las puntuaciones se dan en función de la precisión del dibujo en los tres ensayos.

Dominio cognitivo: aprendizaje visual.

8. Fluencia de categorías.

Tarea: decir el máximo número de animales durante 60 segundos.

Puntuación: número de animales correctos.

Dominio cognitivo: velocidad de procesamiento.

9. MSCEIT

Tarea: los participantes tienen que seleccionar entre diferentes opciones para elegir las estrategias que conlleven resultados positivos.

Puntuación: la puntuación total de todas las situaciones.

Dominio cognitivo: cognición social.

10. CPT-IP

Tarea: los participantes tienen que fijarse en una serie de números que aparecen en la pantalla del ordenador y tienen que pulsar un botón siempre que 2 números seguidos sean idénticos.

Puntuación: la suma de la media del valor d' , que es un índice de la discriminabilidad, en las condiciones 2, 3 y 4.

Dominio cognitivo: atención/vigilancia.

3.3.2 Inhibición prepulso

En esta prueba de la IPP se presentaban cuatro tipos de estímulos de sobresalto, a ambos oídos mediante unos auriculares: un estímulo de un solo pulso de ruido blanco de 100 dB, presentado durante 40 ms; y tres prepulsos de una duración de 30 ms de ruido blanco de 30 dB presentado a 30 ms, 60 ms, y 120 ms antes del pulso. Todos los estímulos se presentaron sobre un ruido de fondo continuo de 55 dB. Los registros de EMG se llevaron a cabo con los sujetos sentados cómodamente en una habitación donde se controlaba que el ruido fuese lo menor posible.

El registro tenía una duración de 15 minutos y a los pacientes se les pedía que estuviesen relajados y que no prestasen atención a los sonidos. El componente del parpadeo de la respuesta de sobresalto se medía registrando la actividad de EMG del músculo ocular orbicular directamente debajo del ojo derecho usando dos electrodos pequeños de disco con una composición de cloruro de plata. Como referencia, un electrodo de plata se colocaba en la frente. El nivel de impedancia se mantuvo por debajo de los 5 k Ω . Se utilizó un filtro notch de 50 Hz para eliminar la interferencia de 50 Hz. Los datos de EMG se guardaban off-line en el programa de análisis del sistema de monitorización de respuesta.

A los pacientes se les decía que iban a aparecer unos sonidos elevados de sobresalto durante un periodo breve a través de los auriculares y se les pedía que mantuviesen sus ojos abiertos durante la prueba y que evitasen cualquier tipo de movimiento. La sesión empezaba con un periodo de aclimatación, para reducir la reactividad inicial y para familiarizar a los participantes con la prueba. Los cuatro tipos de estímulos de sobresalto previamente descritos se presentaron en un orden semi-aleatorio. El experimento consistía en tres bloques: i) cinco ensayos de un único pulso; ii) 32 ensayos de pulso solo y prepulso con un intervalo de prepulso a pulso de 30 ms, 60 ms y 120 ms; y iii) cinco ensayos de pulso solo. Por lo tanto se llevaron a cabo 42 ensayos en cada uno de los experimentos.

Las medidas de sobresalto que se usaron fueron: a) IPP, calculada como el porcentaje de reducción en amplitud a través de los ensayos de pulso solo y calculada

como la diferencia de la magnitud de respuesta de sobresalto media en los ensayos de pulso solo, menos la magnitud de la respuesta de sobresalto media en los ensayos de prepulso dividida por la magnitud en los ensayos de pulso solo ($IPP \% = [\text{pulso} - \text{prepulso}] / \text{pulso} \times 100$); y b) la habituación de la respuesta de sobresalto, medida como el porcentaje del decremento de amplitud de la respuesta de sobresalto ante ensayos de pulso solos.

3.3.3 Potenciales relacionados con el evento

3.3.3.1 Paradigma P3

Tras colocar el gorro en la cabeza del sujeto para el registro de EEG, éste se sentaba cómodamente en una silla con respaldo y reposabrazos, en una habitación donde se atenuaba lo máximo posible la luz y el ruido externo. Para medir el componente P3, se utilizó un paradigma oddball auditivo de tres estímulos. Los estímulos eran tonos de 80-dB, presentados a ambos oídos mediante auriculares, con un intervalo inter-estimular pseudoaleatorio de 1 a 1.5 segundos. De estos estímulos auditivos, el 60 % eran estímulos estándar de 1000 Hz, el 20 % eran estímulos diana de 2000 Hz y el 20 % restante eran estímulos distractores de 500 Hz. Los sonidos se presentaban siguiendo una secuencia aleatoria. La duración de todos los estímulos era de 50 ms. A los sujetos se les pedía que contasen mentalmente el número de estímulos diana. Además, para asegurarnos de que realmente el sujeto estaba atendiendo a dicho estímulo, le pedíamos que siempre que escuchase el sonido, elevase ligeramente el dedo índice de su mano, que tendría apoyada relajadamente encima de su rodilla. Al finalizar la tarea, y para tener un registro del número de estímulos atendidos, se pedía al participante que dijese el número de sonidos diana que había contado. El número total de estímulos que se presentaba era 600 sonidos, en una única sesión, y el número de estímulos diana que los participantes tenían que contar era de 120.

El registro del electroencefalograma (EEG) se llevó a cabo mediante un gorro de 16 electrodos dispuestos según el sistema internacional 10-20 usando Brainvision Recorder (Brainproducts; <http://www.brainproducts.com>). Los datos se referenciaron a Cz. Se monitorizó el electro-oculograma vertical (VEOG) para controlar el artefacto producido por el parpadeo usando dos electrodos adicionales por encima y debajo del ojo derecho. La resistencia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5 k Ω en todas las localizaciones de los electrodos en el cuero cabelludo. El EEG se registró con un filtro

de paso de banda de 0.5 a 70 Hz, con una tasa de muestreo de 250 Hz. Los datos se importaron y se analizaron en el programa ERPLABv2.0. Los canales del cuero cabelludo se re-referenciaron al promedio de O1 y O2 ($O1+O2/2$) para el análisis de los datos. Se llevó a cabo un rechazo semi-automático de artefactos antes de hacer el promedio, de cara a eliminar aquellos ensayos con movimiento ocular, parpadeos u otros artefactos. Más concretamente, se hizo primero una detección ocular, de acuerdo al algoritmo de Gratton y colaboradores (Gratton y cols., 1983), y posteriormente se realizó un rechazo semi-automático de los segmentos con otro tipo de artefactos, como ondas alpha, tensión muscular, movimiento... Así, se rechazaron las épocas con actividad EEG con una amplitud superior a $+75 \mu V$, o con artefactos musculares. Una vez que se obtenía un registro de EEG prácticamente libre de artefactos, las señales se promediaron en épocas de 590 milisegundos con una línea base pre-estimular de 250 milisegundos y fueron filtradas digitalmente con una respuesta de impulso infinita Butterworth con un filtro de paso-bajo de 30 Hz (atenuación de 3 dB a 45.1 Hz). Las épocas se promediaron separadamente para los tres estímulos estándar, diana y distractor. Las ventanas de medida para los PREs de interés se establecieron en base a la inspección visual de las ondas cerebrales, y para el análisis estadístico se eligieron los electrodos más representativos para cada componente. P1 se midió como la amplitud media entre 50 y 70 ms (en C3, C4, F7, F8), N1 entre 90 y 120 ms (en C3, C4, Fz), MMN entre 140 y 180 ms (en T3, T4, F7, F8), P2 entre 180 y 240 ms (en C3, C4, Fz), P3 temprano entre 250 y 350 ms (en P3, P4, Pz, FP1, FP2, F7, F8, Fz), y P3 tardío entre 350 y 450 ms (en P3, P4, Pz, FP1, FP2, F7, F8, Fz). Además, para ambas amplitudes de los intervalos de P3 temprano y de P3 tardío se midió a su vez la desviación posterior (P3, P4, Pz) y la anterior (FP1, FP2, F7, F8, Fz).

3.3.3.2 Paradigma de filtrado sensorial de doble click

El procedimiento de registro de este paradigma fue el mismo que para P3. Los estímulos consistían en este caso en conjuntos de pares idénticos de clicks auditivos, que eran producidos con pulsos de onda cuadrada de 0.1 ms de duración. Estos sonidos se presentaban a los sujetos mediante auriculares con una intensidad de pico de 45 dB por encima del umbral. El intervalo entre cada par de sonidos era de 10 segundos y el intervalo inter-estimular de 500 ms. A los sujetos se les pedía que prestasen atención a los clicks.

El registro del electroencefalograma (EEG) se llevó a cabo mediante un gorro de 16 electrodos dispuestos según el sistema internacional 10-20 usando Brainvision Recorder (Brainproducts; <http://www.brainproducts.com>). Los datos se referenciaron a Cz. Se monitorizó el electro-oculograma vertical (VEOG) para el artefacto del parpadeo usando dos electrodos adicionales por encima y debajo del ojo derecho. La resistencia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5 k Ω en todas las localizaciones del cuero cabelludo. El registro de EEG se realizó usando un filtro paso-banda de 1 a 200 Hz, con una tasa de muestreo de 500 Hz. Tras importar los datos, estos se analizaron en ERPLABv2.0. Los canales del cuero cabelludo se re-referenciaron a la media de O1 y O2 ($O1+O2/2$). El rechazo de los artefactos se realizó siguiendo el mismo análisis que el realizado para el paradigma de P3, descrito en el subapartado anterior. Una vez que se obtenía un registro de EEG libre de artefactos, las señales se promediaron en épocas de 400 ms una línea base de 100 ms pre-estímulo. Para el análisis de P50 se utilizó un filtro de paso-bajo de 50 Hz y un filtro de paso-alto de 10 Hz (24 dB/oct), mientras que se usó una respuesta de impulso infinito Butterworth con un filtro de paso bajo de 30 Hz (atenuación de 3 dB a 45.1 Hz) para el análisis de N1 y P2. Las ventanas de medida para los PRE de interés se establecieron en base a la inspección visual de las ondas cerebrales, y sólo se eligieron los electrodos más representativos para cada componente. El componente P50 se identificó como la desviación más positiva entre 40 y 80 milisegundos tras la presentación del estímulo (en C3, C4, T3, T4). La amplitud de P50 elicitada por S2 se identificó como la desviación más positiva entre +/- 10 milisegundos de la latencia del componente P50 correspondiente elicitado por S1. La amplitud de P50 se definió como la diferencia absoluta entre el pico de P50 y el valle precedente negativo. El ratio de P50 se calculó como la amplitud de S2 dividida por la amplitud de S1. La diferencia de la amplitud de P50 se calculó como la diferencia entre las amplitudes de S1 y S2. El componente N1 se identificó como la desviación más negativa entre 80 y 150 milisegundos (en C3, C4, Fz) y P2 como la desviación más positiva entre 250 y 300 milisegundos (en C3, C4, Fz). Los ratios de N1 y P2 ($S2/S1$) y las diferencias de amplitudes de N1 y P2 ($S1-S2$) se calcularon en analogía a los parámetros para P50. Un ratio más pequeño y una más alta diferencia de amplitudes indican una mejor supresión de la respuesta de S2, y por lo tanto un mejor funcionamiento.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico SPSSv15.

El análisis de las variables sociodemográficas continuas se realizó usando un análisis de varianza de un factor (ANOVA) y un test de Chi-cuadrado para las variables categóricas.

Para estudiar las diferencias estadísticas entre pacientes y controles en las pruebas de la MCCB se utilizó un modelo multivariado lineal general, de cara a analizar las diferencias neuropsicológicas entre ambos grupos, usando sexo como covariable.

Para estudiar las diferencias entre pacientes y controles en el funcionamiento de la prueba de IPP, se utilizó también un modelo lineal general de medidas repetidas de 2 factores, incorporando grupo \times intervalo, con los intervalos de la IPP como factor intra-sujeto (IPP 30%, IPP 60 %, IPP 120 %), grupo (PEP y controles) como factor inter-sujeto, y sexo como covariable. Asimismo, y con el fin de estudiar las diferencias en la puntuación de habituación del reflejo de sobresalto entre pacientes y controles usamos un ANOVA de un factor.

En cuanto al análisis de los componentes de PRE de interés para el presente estudio procedentes del paradigma de P3, las amplitudes de P1, N1, MMN, P2, P3 temprano y P3 tardío se llevaron a cabo separadamente en un modelo lineal general de medidas repetidas de 3-factores, incorporando grupo \times electrodo \times condición, con medidas repetidas para electrodos y condición, grupo como factor inter-sujeto, y sexo como covariable. Los efectos principales y las interacciones significativas basadas en múltiples grados de libertad se analizaron más profundamente con comparaciones post-hoc de Bonferroni.

En cuanto a los componentes que se pretendieron estudiar en el presente trabajo de tesis doctoral en relación con el filtrado sensorial (P50, N1 y P2), para analizar las amplitudes S1 y S2 se llevó a cabo un ANOVA de 3 factores grupo \times electrodo \times condición, con medidas repetidas para electrodo y condición, grupo como factor inter-sujeto, y sexo como covariable. Para el análisis tanto del ratio (S2/S1) como de la diferencia de amplitudes (S1-S2) realizamos un ANOVA de un factor. Los efectos principales y las interacciones significativas basadas en múltiples grados de libertad se analizaron más profundamente con comparaciones post-hoc de Bonferroni.

Por último, para estudiar las relaciones entre los componentes de PRE, las medidas de la IPP y las medidas neuropsicológicas proporcionadas por la MCCB en el grupo de PEP, se calcularon en primer lugar coeficientes de correlación de Pearson. Cabe mencionar que para llevar a cabo las correlaciones entre los componentes de PRE del presente trabajo y las distintas medidas neuropsicológicas y de la IPP, realizamos un promedio de todos los electrodos de interés para cada uno de los componentes, de ambos paradigmas de P3 y filtrado sensorial. Además, solamente realizamos las correlaciones con aquellos componentes de PRE donde obtuvimos un efecto principal significativo para grupo, de cara a tener un mayor conocimiento de cómo se comportan las alteraciones a nivel neuropsicológico y psicofisiológico en la muestra principal del estudio. Una vez que se realizaron las correlaciones entre las distintas variables seleccionadas y se determinaron cuáles eran las relaciones significativas entre las medidas, decidimos realizar un análisis de regresión lineal, con el objetivo de profundizar más en el tipo de relaciones que se establecían entre nuestras variables y determinar hasta qué punto la alteración en una medida determinada podría llegar a predecir la alteración en otra.

4. RESULTADOS

4.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La edad media de los pacientes con PEP fue de 24.71 años (DT=5.32), y la edad media de los años de escolaridad de 10.92 años (2.33). En cuanto al sexo, 31 pacientes fueron varones y 13 eran mujeres. En relación con el tipo de estudios, 5 pacientes tenían estudios primarios, 21 con estudios secundarios (ESO / FP1), 6 con bachillerato / FP2 y 6 con estudios universitarios. En cuanto al consumo de tóxicos, 7 pacientes no consumían ningún tipo de sustancia, 9 sólo tabaco, 17 cannabis y tabaco, 1 sólo cocaína, y 4 consumo mixto de cocaína, cannabis y tabaco. Todos los pacientes estaban bajo tratamiento psiquiátricos con antipsicóticos atípicos.

La edad media de los controles fue de 30.01 años (DT=5.75), y la edad media de los años de escolaridad de 11.92 años (2.67). En cuanto al sexo, 15 controles fueron varones y 23 mujeres. En relación con el tipo de estudios, 6 pacientes tenían estudios primarios, 12 estudios secundarios (ESO / FP1), 8 estudios de bachillerato / FP2 y 10 estudios universitarios. En cuanto al consumo de tóxicos, 19 sujetos eran no fumadores de tabaco, 12 eran fumadores, y 8 eran ex-fumadores. Ninguno de los controles presentaba historia de consumo de cannabis u otras drogas ilegales. Asimismo, en el momento de las evaluaciones los controles estaban sin tomar ningún tipo de medicamento psiquiátrico y/o neurológico.

Por lo tanto, los pacientes y controles estaban pareados por edad y años de escolaridad, aunque había diferencias estadísticamente significativas en género. Las variables sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes y controles se pueden consultar en la tabla 2 de Anexos.

4.2. RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS

Mediante el análisis multivariado observamos que los pacientes con PEP obtuvieron una puntuación significativamente menor en todas las subpruebas que componen la MCCB: TMT-A, $F(2, 148) = 7.53$, $p < 0.001$; BACS-SC $F(2, 148) = 13.33$, $p < 0.001$; HVLT-R, $F(2, 148) = 6.31$, $p = 0.001$; WMS-SS, $F(2, 148) = 3.72$, $p = 0.016$; LNS, $F(2, 148) = 11.35$, $p < 0.001$; Laberintos, $F(2, 148) = 4.22$, $p = 0.009$; BVMT-R, $F(2, 148) = 11.58$, $p < 0.001$; Fluencia, $F(2, 148) = 8.14$, $p < 0.001$; MSCEIT, $F(2, 148) = 2.79$, $p = 0.048$, y CTP-IP, $F(2, 148) = 28.51$, $p < 0.001$. Las medias y las desviaciones típicas para cada una de las subpruebas de la MCCB en los dos grupos se pueden consultar en Anexos, tabla 3.

4.3. RESULTADOS EN INHIBICIÓN PREPULSO

Para estudiar las diferencias en IPP entre pacientes y controles utilizamos una muestra de 37 pacientes con PEP y 37 controles, ya que tuvimos que eliminar a un paciente y a un control por problemas en el registro de la IPP. Se observó un efecto principal significativo para grupo $F(2, 72) = 8.44$, $p=0.001$. Encontramos también una interacción significativa para grupo x intervalo, $F(3,146)=3.94$, $p=0.009$. En la comparación por pares en cada uno de los intervalos, observamos que los pacientes con PEP tenían peores niveles de IPP que los controles en 30ms ($p=0.049$) y en 60ms ($p=0.015$). No encontramos sin embargo diferencias estadísticamente significativas a 120 ms. En cuanto a las diferencias entre ambos grupos en la medida de habituación no encontramos diferencias significativas. Las medias y desviaciones típicas tanto de los tres intervalos de la IPP como de la habituación pueden consultarse en la Tabla 4 de Anexos. Las figuras 2 y 3 descritas a continuación muestran las diferencias en IPP y habituación, respectivamente.

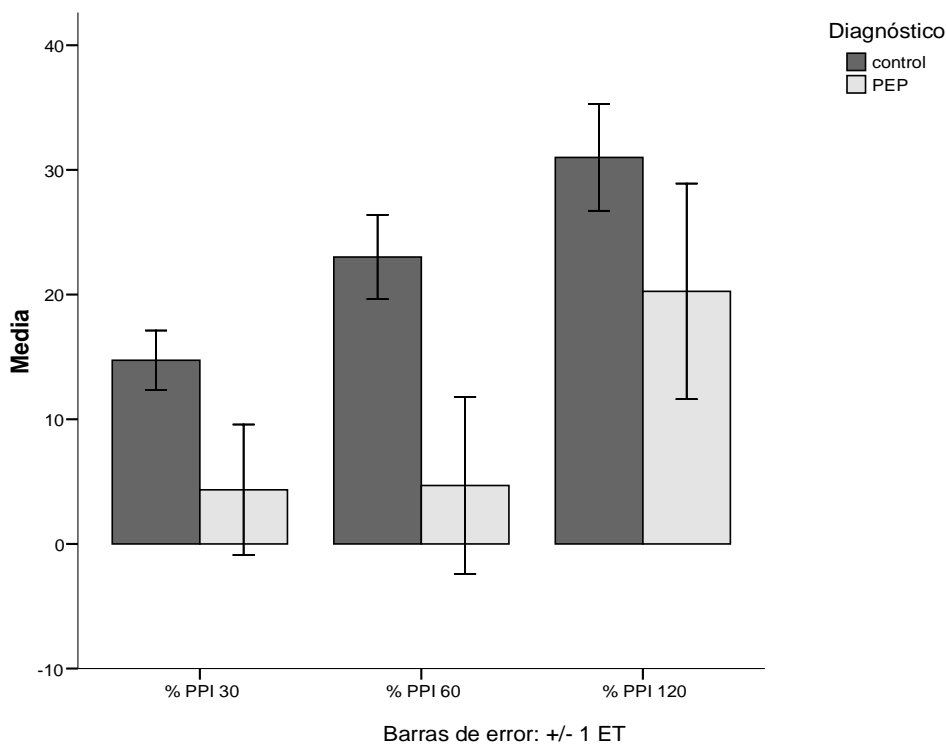


Figura 2. Medias de los porcentajes en IPP a 30, 60 y 120 ms en controles y pacientes con PEP

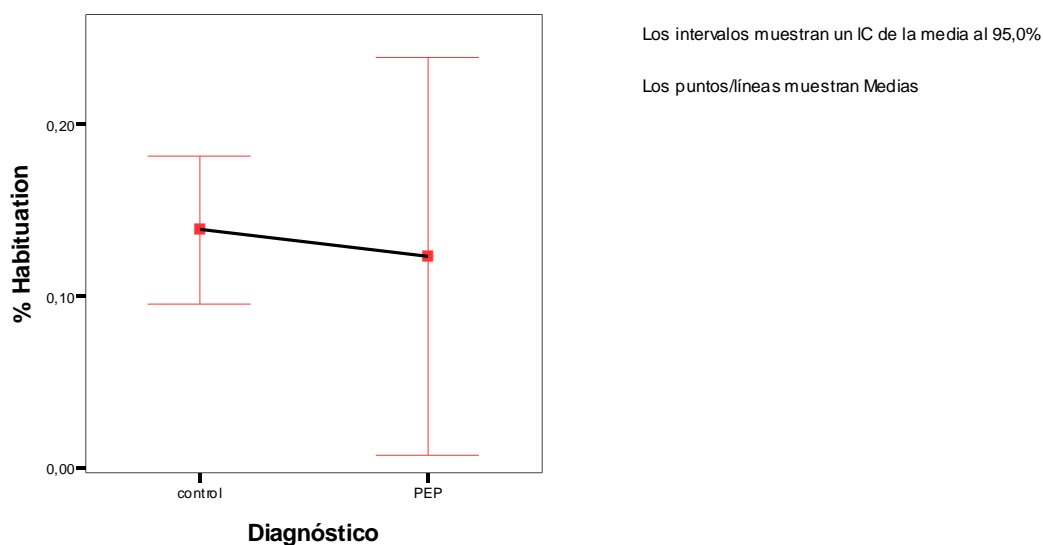


Figura 3. Medias del porcentaje de habituación en controles y pacientes con PEP

4.4. RESULTADOS PARADIGMA P3

Dado que los electrodos que se escogieron para el análisis de los distintos componentes de los PRE fueron los que tras la visualización de los mapas cerebrales y los mapas topográficos se consideraron los que mejor representaban las diferencias de amplitud entre pacientes con PEP y controles, y aunque sí que se encontraron efectos principales significativos para electrodo así como para electrodoxcondición y electrodoxgrupo, sólo se mencionan en este apartado de resultados los valores de las ANOVAs, sin describir sus valores post-hoc de Bonferroni, con el fin de evitar una extensión más confusa de los datos encontrados.

4.4.1 Componentes de PRE tempranos.

No encontramos efectos principales significativos para grupo, ni tampoco una interacción significativa para grupo x estímulo en ninguno de los componentes P1, N1, ni MMN (ver tabla 5 en Anexos). Sin embargo, sí que encontramos efectos principales significativos para algunos de los factores en N1 y MMN.

En N1, encontramos efectos principales significativos para el factor electrodo y para el factor condición, así como una interacción significativa para electrodo x condición. El electrodo Fz tenía una amplitud mayor que C3 ($MD=0.528$, $p<0.001$) y que C4

(MD=0.676, $p<0.001$), y el estímulo distractor mostraba una amplitud mayor que el estímulo estándar (MD=0.638, $p<0.001$).

En cuanto al componente MMN, encontramos efectos principales significativos para el factor electrodo, y para el factor condición, así como una interacción significativa para electrodo \times condición. El estímulo estándar tenía menor amplitud que el estímulo diana (MD=0.601, $P<0.001$) y que el estímulo distractor (MD=0.480, $p=0.002$).

4.4.2 P2

Encontramos efectos principales significativos para grupo, $F(2,74)=9.22$, $p=0.003$; para condición, $F(3,148)=9.69$, $p<0.001$; y para electrodo, $F(3,148)=28.65$, $p<0.001$. El test post-hoc mostró amplitudes más pequeñas en PEP (MD=-1.114, $p=0.003$), y amplitudes mayores para el distractor en comparación con el estándar (MD=.721, $p<0.001$), y para el estímulo diana en comparación con el estímulo distractor (MD=.741, $p<0.001$). Encontramos también interacción significativa para electrodo \times condición, $F(5,296)=5.65$, $p=0.001$.

Así, el estímulo diana era el que producía un componente P2 mayor, y los pacientes con PEP fue el grupo que obtuvo amplitudes más pequeñas en P2. La figura 4 describe las diferencias de amplitud en los componentes P2 entre pacientes con PEP y controles.

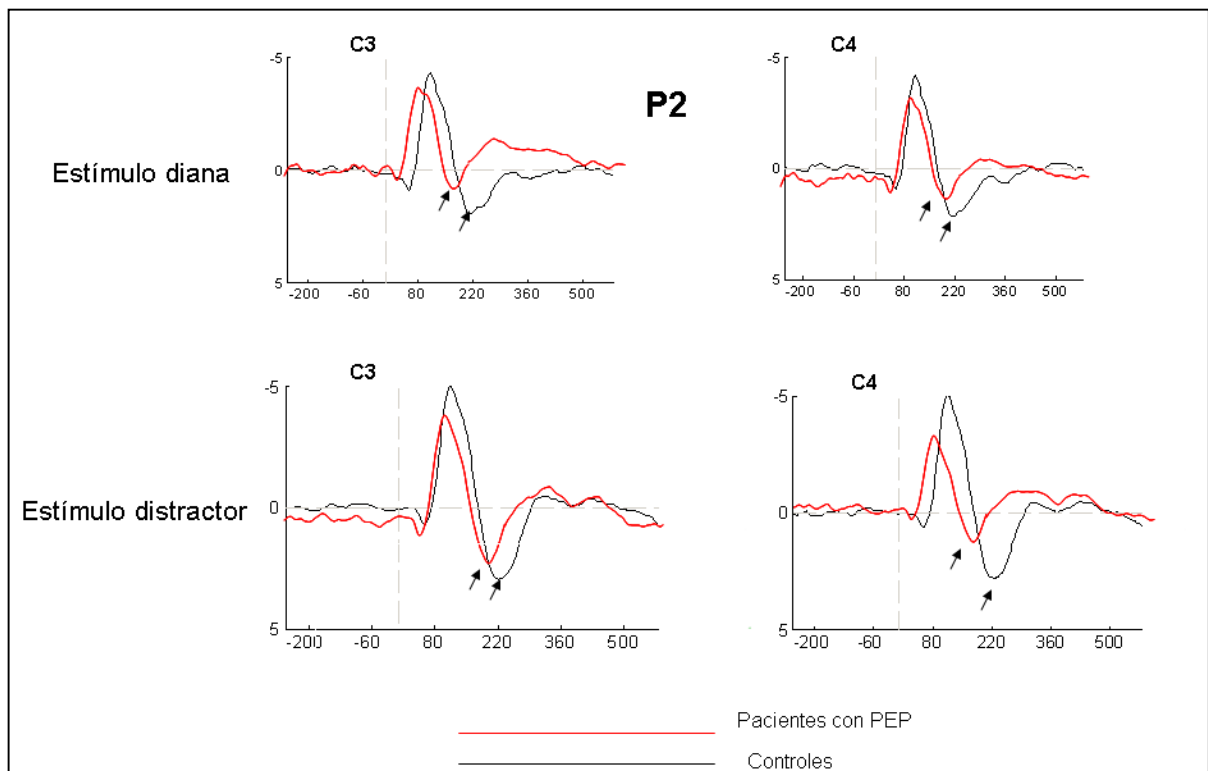


Figura 4. Ondas promedio de PRE para el componente P2 entre controles y pacientes con PEP. Las flechas indican la aparición del pico máximo para el componente P2. La positividad se sitúa abajo.

4.4.3 Intervalo P3 temprano

4.4.3.1 Electrodo posteriores (P3/P4/Pz).

Encontramos efectos principales significativos para grupo, $F(2,74)=30.63$, $p<0.001$; y para estímulo, $F(3,148)=23.53$, $p<0.001$. Los tests post-hoc mostraron amplitudes más pequeñas para el grupo de PEP (MD=-.908, $p<0.001$), así como amplitudes mayores para el estímulo diana y distractor en comparación con el estándar (MD=.663, $p<0.001$; y MD=.403, $p<0.001$, respectivamente). Encontramos también una interacción significativa grupo \times condición, $F(2,148)=9.44$, $p<0.001$; electrodo \times condición $F(5,296)=13.46$, $p<0.001$; y electrodo \times grupo, $F(3,148)=10.12$, $p<0.001$. El test post-hoc determinó amplitudes más pequeñas para los pacientes en los tres estímulos estándar (MD=-.529, $p<0.001$), diana (MD=-1.365, $p<0.001$), y distractor (MD=-.832, $p<0.001$).

Por lo tanto, el estímulo diana y el distractor eran los que producían un componente P3a temprano mayor en las zonas más posteriores, y los pacientes con PEP presentaban amplitudes menores en comparación con los controles. La figura 5 describe las diferencias de amplitud en los componentes P3 tempranos en los electrodos posteriores entre pacientes con PEP y controles.

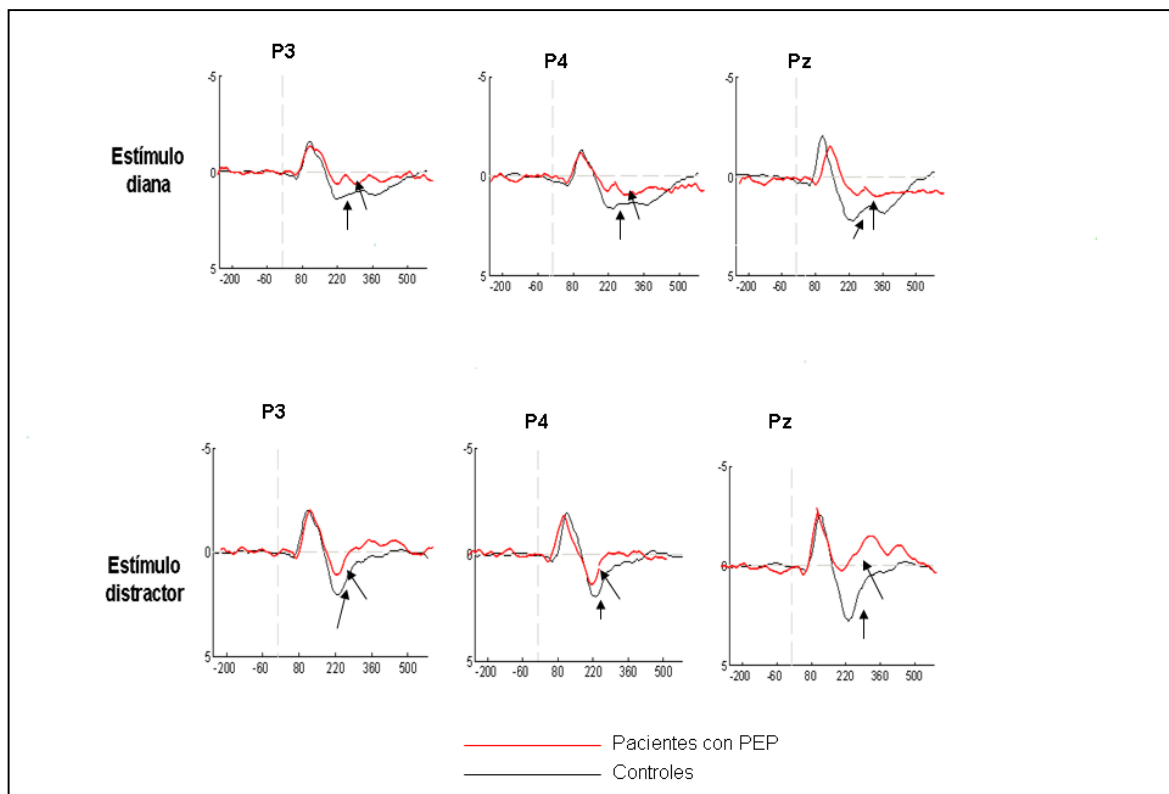


Figura 5. Ondas promedio de PRE para el componente P3 temprano en los electrodos posteriores. Las flechas indican la aparición del pico máximo para el componente P3 temprano. La positividad se sitúa abajo.

4.4.3.2 Electrodoes anteriores (FP1/FP2/F7/F8/Fz).

Obtuvimos efectos principales significativos para grupo, $F(2,74)=7.42$, $p=0.008$; y para electrodo, $F(5,296)=5.499$, $p=0.016$. El test post-hoc Bonferroni mostraba amplitudes de negatividad anterior más amplias en los pacientes que en los controles ($MD=-1.509$, $p=0.008$). Además, encontramos también interacciones significativas para electrodo \times condición, $F(4,296)=13.46$, $p<0.001$; y electrodo \times grupo, $F(2,148)=10.12$, $p<0.001$.

Así, estos resultados mostraron que los pacientes con PEP obtuvieron amplitudes menores en P3 temprano también en los electrodoes anteriores. La figura 6 describe las diferencias de amplitud en los componentes P3 tempranos en los electrodoes anteriores entre pacientes con PEP y controles.

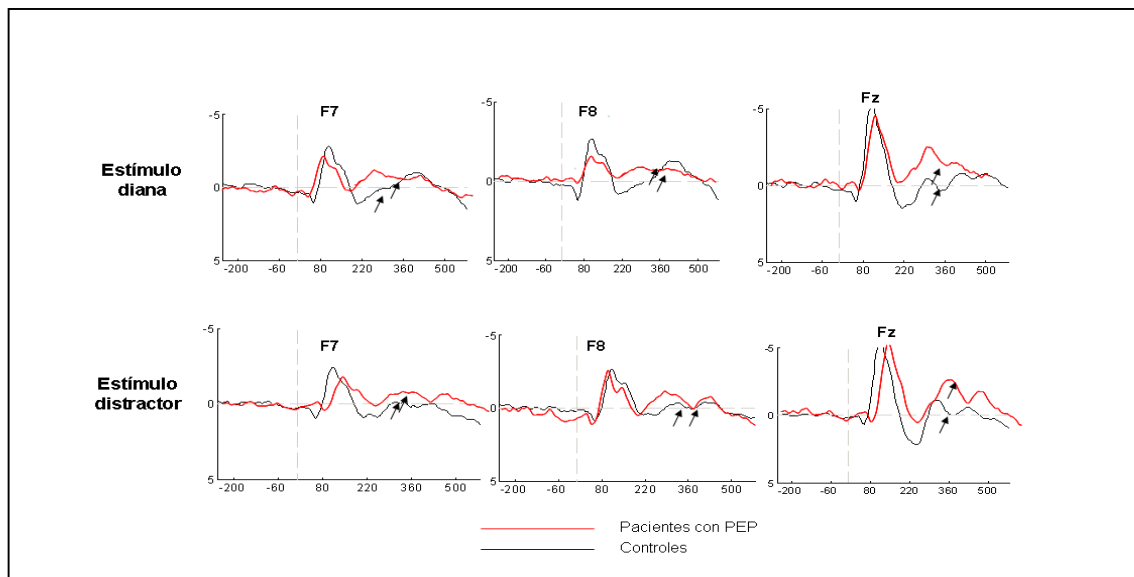


Figura 6. Ondas promedio de PRE para el componente P3 temprano en los electrodoes anteriores. Las flechas indican la aparición del pico máximo para el componente P3 temprano. La negatividad se sitúa arriba.

4.4.4 Intervalo P3 tardío

4.4.4.1 Electrodoes posteriores (P3/P4/Pz).

Obtuvimos efectos principales significativos para grupo, $F(2,74)=16.94$, $p<0.001$; y para condición, $F(3,148)=31.61$, $p<0.001$. El test post-hoc mostró amplitudes más pequeñas en los pacientes con PEP ($MD=-.649$, $p<0.001$) que los controles, así como amplitudes mayores para el estímulo diana en comparación con el estímulo estándar ($MD=.881$, $p<0.001$) y distractor ($MD=.726$, $p<0.001$). Se encontró también una

interacción significativa para grupo \times condición, $F(3,148)=7.53$, $p=0.001$, para electrodo \times condición, $F(4,296)=12.92$, $p<0.001$; y para electrodo \times grupo, $F(2,148)=5.46$, $p=0.008$. El test post-hoc Bonferroni determinó que los pacientes con PEP tenían unas amplitudes más pequeñas que los controles en los tres estímulos, estándar ($MD=-.283$, $p=0.040$), diana ($MD=-1.165$, $p<0.001$), y distractor ($MD=-.500$, $p=0.006$).

Por lo tanto, el estímulo diana era el que producía una amplitud mayor para el componente P3 tardío en las áreas posteriores, y eran los pacientes con PEP los que obtuvieron amplitudes más pequeñas en este componente, en todas las condiciones. La figura 7 describe las diferencias de amplitud en los componentes P3 tardíos en los electrodos posteriores entre pacientes con PEP y controles.

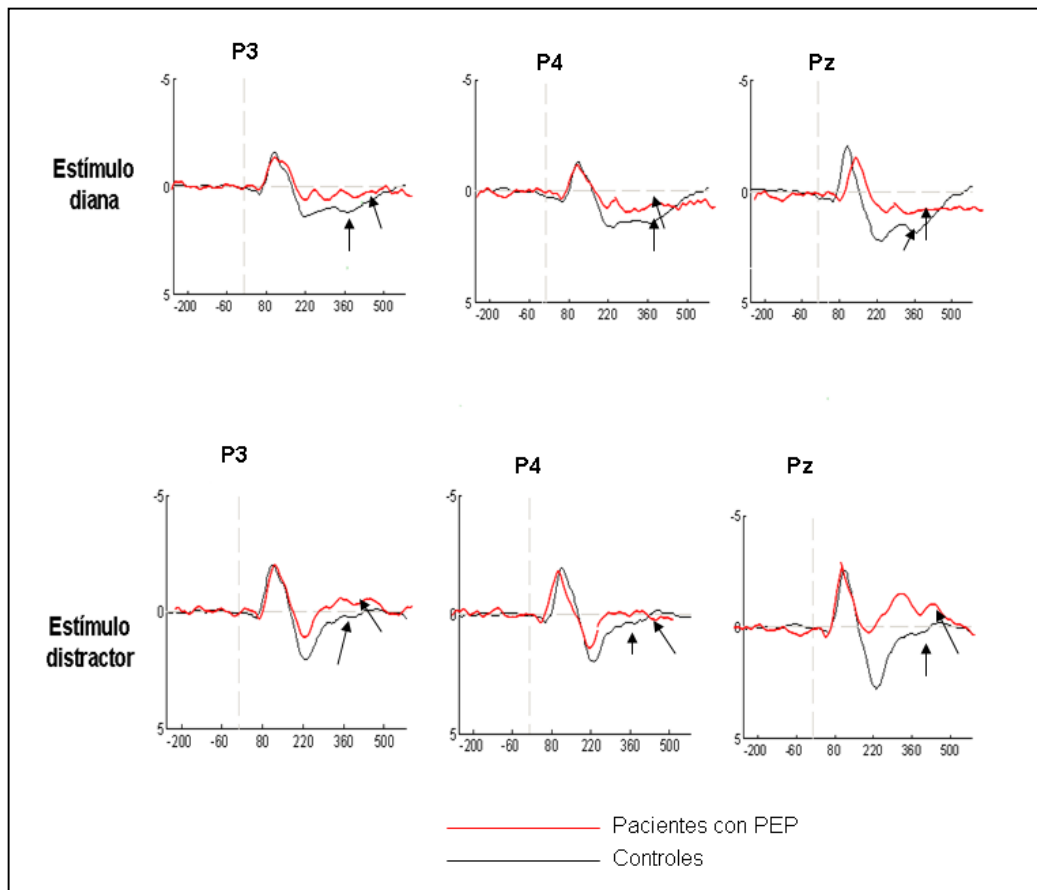


Figura 7. Ondas promedio de PRE para el componente P3 tardío en los electrodos posteriores. Las flechas indican la aparición del pico máximo para el componente P3 tardío. La positividad se sitúa abajo.

4.4.4.2 Electrodoes anteriores (FP1/FP2/F7/F8/Fz).

Sólo encontramos efectos principales para electrodo, $F(5,296)=7.14$, $p=0.005$; y para condición, $F(3,148)=8.41$, $p<0.001$. El test post-hoc Bonferroni mostró que las

amplitudes para el estímulo diana eran menores en comparación con el estímulo estándar (MD=0.811, $p=0.001$) y el estímulo distractor (MD=0.569, $p=0.0029$).

Así, en el componente P3 tardío en los electrodos anteriores no encontramos diferencias entre pacientes y controles. La figura 8 describe las diferencias de amplitud en los componentes P3 tardíos en los electrodos anteriores entre pacientes con PEP y controles.

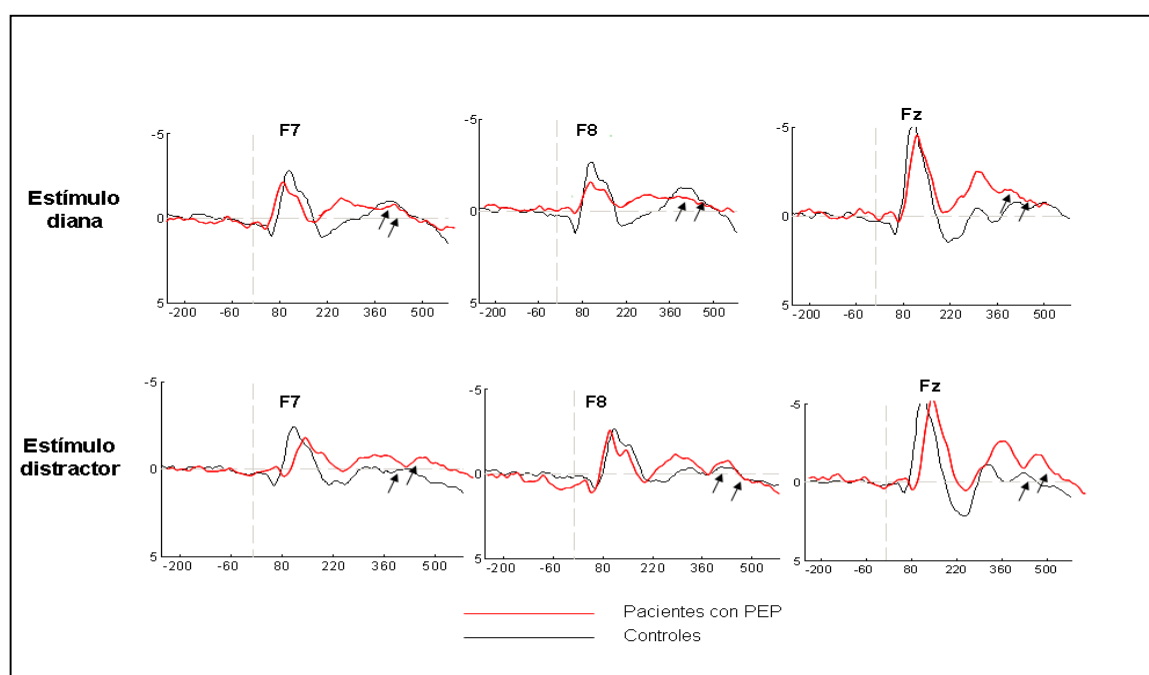


Figura 8. Ondas promedio de PRE para el componente P3 tardío en los electrodos anteriores. Las flechas indican la aparición del pico máximo para el componente P3 tardío. La negatividad se sitúa arriba.

La distribución topográfica y las ondas cerebrales de los grandes promedios de cada uno de los componentes del paradigma de P3 entre los pacientes con PEP y los controles aparecen ilustrados en las figuras 1-2 y 3 de los Anexos, respectivamente.

4.5. RESULTADOS PARADIGMA DOBLE CLICK DE FILTRADO SENSORIAL

4.5.1 P50

En cuanto a las diferencias entre S1 y S2, no encontramos efectos principales significativos para ningún factor, ni tampoco ninguna interacción significativa.

En cuanto al ratio P50, no encontramos ningún efecto principal para ningún factor, ni tampoco ninguna interacción significativa.

En relación a la diferencia de amplitud para P50, tampoco encontramos efecto principal para ningún factor, ni interacción significativa.

La figura 9 describe las amplitudes para S1 y S2 del componente P50 en pacientes con PEP y controles.

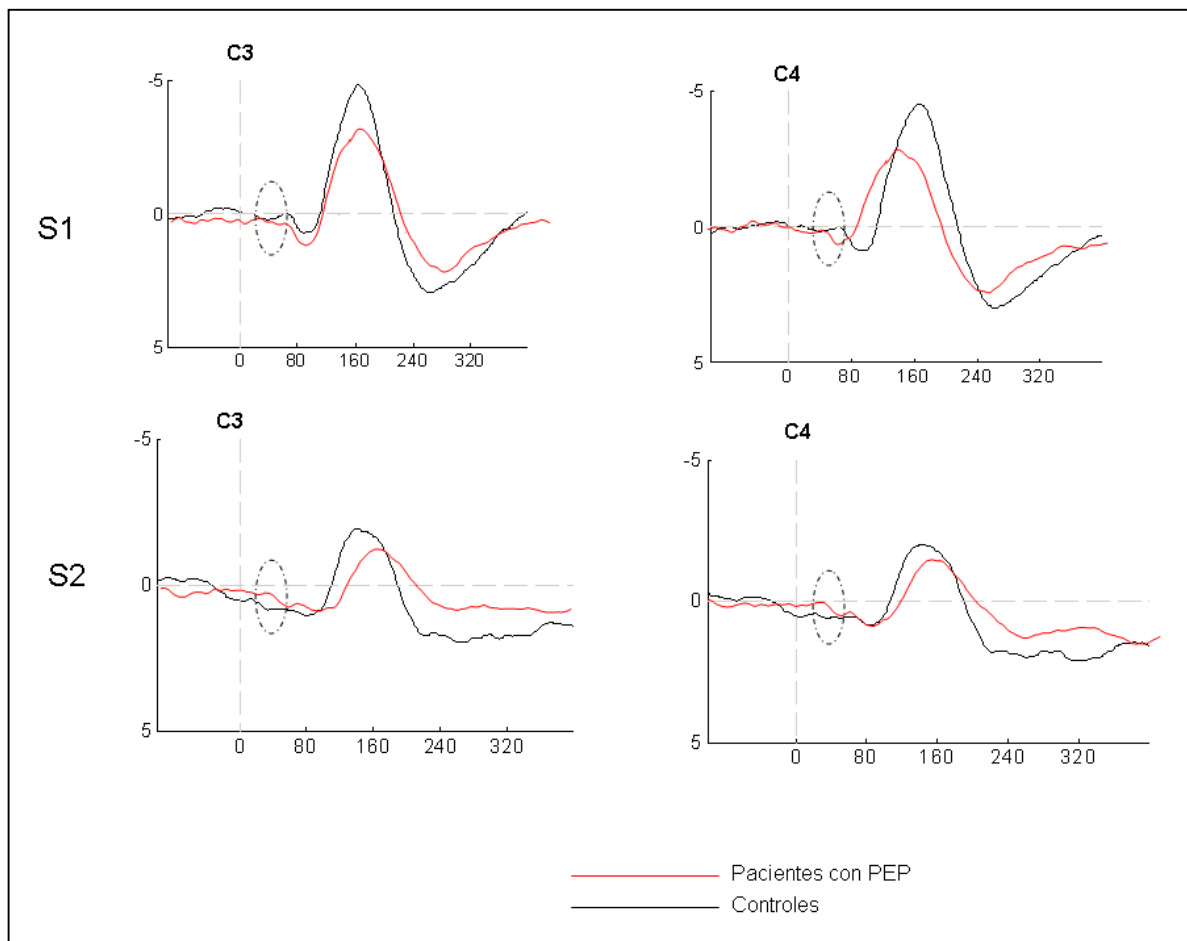


Figura 9. Ondas promedio de PRE para los estímulos S1 y S2, en torno a los 50 milisegundos entre pacientes y controles. La positividad se sitúa abajo.

4.5.2 N1

En cuanto a las amplitudes de S1 y S2, no encontramos efectos principales significativos para ningún factor, ni tampoco ninguna interacción significativa.

En relación con el ratio N1, sí que encontramos efectos principales significativos para factor electrodo, $F(3,148)=3.069$, $p=0.029$ y para factor grupo, $F(2,74)=7.437$, $p=0.008$, mientras que no encontramos ninguna interacción significativa. El test posthoc

Bonferroni mostró una mayor amplitud en controles en comparación con los pacientes (MD=1.780, $p=0.008$).

Por último, en cuanto a las diferencias de amplitud para N1 no encontramos ningún efecto principal significativo ni ninguna interacción significativa.

Por lo tanto, para el componente N1 fue en el ratio N1 en el que se encontraron diferencias entre pacientes y controles, siendo en los primeros donde aparecía un mayor ratio, lo que indica un peor filtrado sensorial. La figura 10 describe las amplitudes para S1 y S2 del componente N1 en pacientes con PEP y controles.

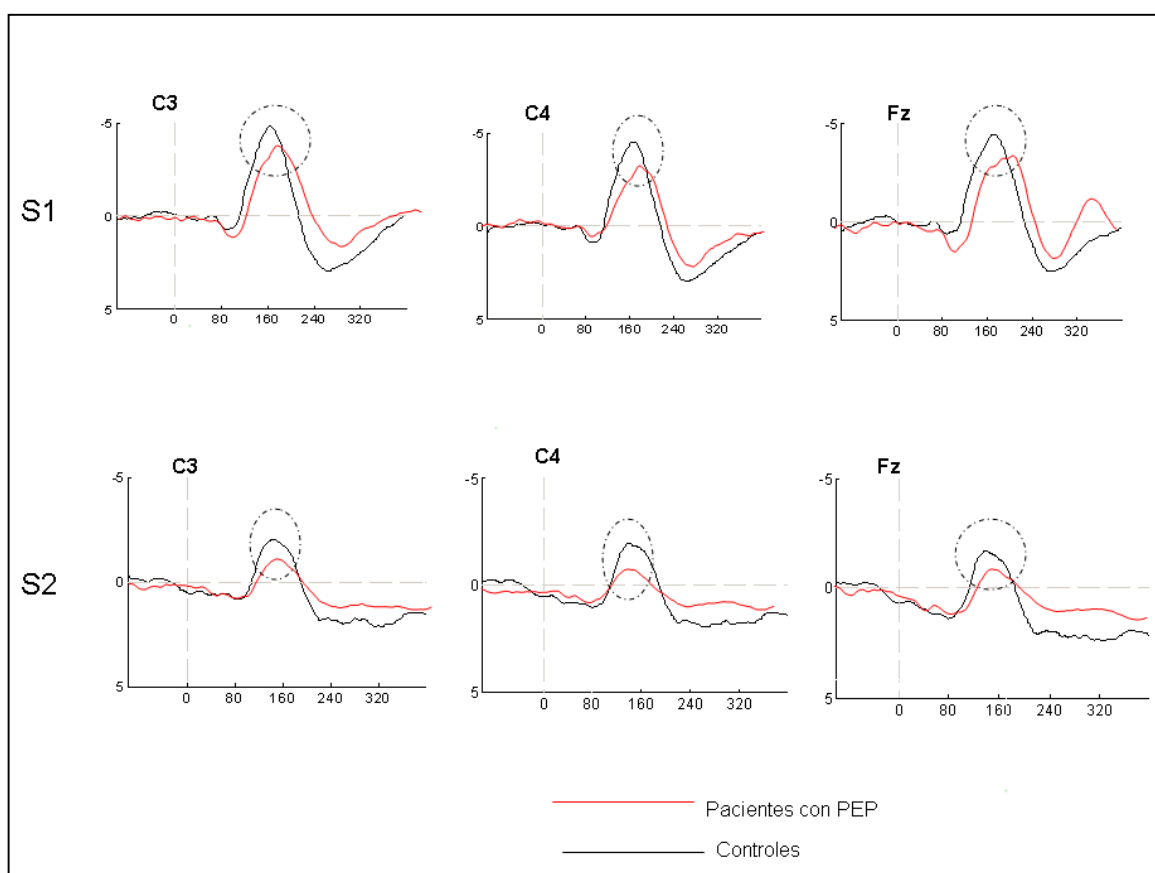


Figura 10. Ondas promedio de PRE para los estímulos S1 y S2, en torno a los 100 milisegundos entre pacientes y controles. La negatividad se sitúa arriba.

4.5.3 P2

En relación con las amplitudes S1 y S2, encontramos únicamente efecto principal significativo para el factor electrodo, $F(3,148)=10.946$, $p<0.001$. Además, encontramos también interacciones significativas entre estímulo \times electrodo ($p=0.001$) y estímulo \times electrodo \times grupo ($p=0.039$).

En cuanto al ratio de P2, encontramos efectos principales significativos para grupo $F(2,74)=4.563$, $p=0.036$. El test posthoc Bonferroni determinó que los controles tenían menores amplitudes que los pacientes ($MD=1.053$, $p=0.036$), lo que indica una mejor capacidad de filtrado sensorial en los controles.

Por último, en cuanto a las diferencias de amplitud, encontramos efectos principales significativos para factor electrodo, $F(3,148)=9.660$, $p<0.001$; y para factor grupo $F(2,74)=3.746$, $p=0.050$. El test posthoc Bonferroni determinó una mayor amplitud en los controles ($MD=1.020$). No encontramos interacciones significativas.

Así, para el componente P2, tanto el ratio como la diferencia de amplitudes encontraron alteraciones en los pacientes en comparación con los controles. La figura 11 describe las amplitudes para S1 y S2 del componente P2 en pacientes con PEP y controles.

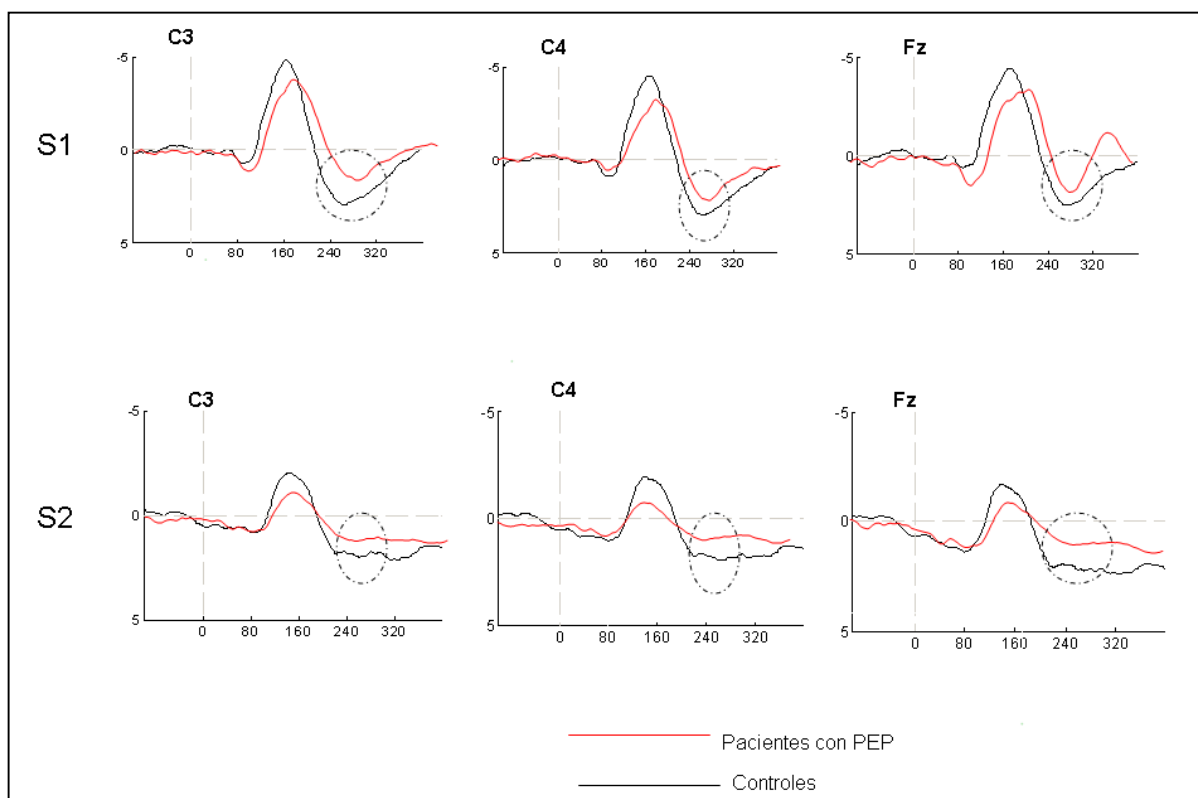


Figura 11. Ondas promedio de PRE para los estímulos S1 y S2, en torno a los 200 milisegundos entre pacientes y controles. La positividad se sitúa abajo.

La distribución topográfica en el cuero cabelludo de P50, N1 y P2 en cada uno de los dos grupos en cada componente, así como los mapas de las ondas cerebrales de los grandes promedios de los pacientes y los controles en cada uno de los electrodos de interés y para S1 y S2, aparecen en las figuras 4 y 5 de los Anexos, respectivamente.

4.6. CORRELACIONES Y REGRESIONES ENTRE MEDIDAS NEUROPSICOLÓGICAS Y PSICOFISIOLÓGICAS

4.6.1 Correlaciones

Para realizar las correlaciones entre las distintas medidas del estudio, únicamente utilizamos aquellas medidas en las que los pacientes con PEP obtuvieron alteraciones significativas, en comparación con los controles, es decir: IPP a 30 ms, IPP a 60 ms, ratio en N1, ratio en P2, diferencia de amplitudes en P2, componente P2 del paradigma P3, intervalo temprano del componente P3, intervalo tardío del componente P3, y todas las subpruebas de la batería MCCB. Además, y dado que un interés especial del presente estudio era también realizar un detallado análisis de las alteraciones en el filtrado sensorial y atencional en los pacientes con PEP, incluimos también para las correlaciones la IPP a 120 ms, y la diferencia de amplitudes en N1. Tal y como se menciona en el apartado de Materiales y Métodos, para llevar a cabo las correlaciones y las regresiones, realizamos un promedio de todos los electrodos de interés para cada uno de los componentes. Ya que el objetivo principal de la presente investigación era caracterizar las alteraciones a nivel neuropsicológico y psicofisiológico en esquizofrenia, únicamente nos centramos para estos análisis en el grupo de PEP. Las correlaciones entre todas las medidas incluidas se pueden consultar en tablas 6-11 en Anexos.

En cuanto a las correlaciones que encontramos entre el paradigma de IPP y el resto de pruebas del estudio, encontramos que la IPP a 30 milisegundos correlacionaba significativamente con el estímulo distractor del intervalo temprano anterior P3 ($r=.3806$, $p=0.049$) y del intervalo tardío anterior P3 ($r=.3496$, $p=0.031$), y con la puntuación total de la WMS-III ($r=-.4425$, $p=0.010$), así como la parte en orden inverso de la WMS-III ($r=-.3595$, $p=0.040$). En cuanto a la IPP a 60 milisegundos no encontramos ninguna correlación significativa con ninguna de las pruebas neuropsicológicas ni con ninguno de los paradigmas de los PRE. Finalmente, en relación con la IPP a 120 milisegundos, observamos correlaciones significativas con el ratio N1 ($r=.4972$, $p=0.003$) y con la diferencia de amplitudes de N1 ($r=.5645$, $p=0.001$) del paradigma de doble click de los PRE, así como con las siguientes subpruebas de la MCCB: TMT ($r=.4598$, $p=0.007$), BACS-SC ($r=-.3951$, $p=0.023$), WMS-III orden

directo ($r=-.3639$, $p=0.037$), WMS-III orden inverso ($r=-.4371$, $p=0.011$), y WMS-III puntuación total ($r=-.5393$, $p=0.001$).

En cuanto a las correlaciones entre los componentes de los PRE con disminuciones de amplitud estadísticamente significativas en los pacientes con PEP, entre el paradigma de doble click y el paradigma de P3 encontramos los siguientes resultados a destacar. El ratio N1 no correlacionó con ninguno de los componentes de P3, mientras que en cuanto a la diferencia de amplitudes de N1, obtuvimos correlaciones con el estímulo estándar del componente P3 temprano posterior ($r=-.3661$, $p=0.024$) y con el estímulo distractor del componente P3 temprano posterior ($r=.3561$, $p=0.030$). El ratio P2 correlacionaba significativamente con el estímulo estándar del componente P3 temprano anterior ($r=-.3554$, $p=0.029$) y con el estímulo distractor del componente P3 temprano anterior ($r=.3811$, $p=0.018$). En cuanto a la diferencia de amplitudes en P2, también encontramos correlaciones significativas con el estímulo estándar del componente P3 temprano anterior ($r=-.3206$, $p=0.050$) y con el estímulo distractor del componente P3 temprano anterior ($r=-.3998$, $p=0.013$).

Por último, en relación con las correlaciones significativas entre los dos paradigmas de los PRE y las pruebas neuropsicológicas de la MCCB encontramos los siguientes resultados. El ratio N1 correlacionaba significativamente sí que encontramos correlaciones significativas con las pruebas de la BACS-SC ($r=-.5412$, $p=0.001$), WMS-III orden directo ($r=.365$, $p=0.037$), y WMS-III puntuación total ($r=-.4927$, $p=0.004$). En cuanto a las diferencias de amplitud de N1 no obtuvimos relaciones significativas con ninguna de las subpruebas neuropsicológicas. Por último, tanto el ratio de P2 como la diferencia de amplitud de P2 correlacionaban significativamente con la subprueba de la BACS-SC ($r=.3625$, $p=0.038$; y $r=-.5518$, $p=0.001$, respectivamente).

En cuanto a las correlaciones significativas que encontramos entre los distintos componentes significativos del paradigma de P3 y las subpruebas de la MCCB, nuestros resultados fueron los siguientes. El estímulo diana del componente P2 correlacionaba significativamente con las subpruebas BVMT-R ($r=-.3646$, $p=0.037$) y Fluencia ($r=-.4338$, $p=0.012$). El estímulo estándar del componente P3 tardío anterior correlacionaba significativamente con BVMT-R ($r=-.3642$, $p=0.037$), y el estímulo diana con Laberintos ($r=-.3631$, $p=0.038$). Finalmente, el estímulo estándar del componente P3 tardío posterior correlacionaba con HVLT-R ($r=-.4428$, $p=0.010$), WMS-III orden

inverso ($r=-.4875$, $p=0.004$), y BVMT-R ($r=-.3711$, $p=0.031$), y el distractor con Laberintos ($r=-.3667$, $p=0.036$) y BVMT-R ($r=-.3961$, $p=0.024$).

4.6.2 Regresiones

Una vez analizadas las relaciones entre las distintas medidas neuropsicológicas y psicofisiológicas que estaban alteradas en nuestra muestra de pacientes con PEP, llevamos a cabo un posterior análisis de regresión lineal con el fin de determinar qué relación existía entre una variable respecto a las otras variables. Tal y como establecen los principios del modelo de regresión lineal, introducimos únicamente aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en las correlaciones, arriba descritas. Los resultados de las regresiones lineales para cada una de las variables seleccionadas pueden consultarse en la tabla 12 de Anexos.

En cuanto a las medidas de la IPP, encontramos una relación estadísticamente significativa entre la IPP a 30 milisegundos y el estímulo distractor del componente P3 temprano anterior ($R_2=0.364$, $OR=1.335$, $p=0.040$).

En cuanto a los componentes de filtrado sensorial del paradigma de doble click se observaron relaciones significativas entre la diferencia de amplitudes en el componente N1 de filtrado sensorial y el estímulo estándar del componente P3 temprano posterior ($R_2=0.245$, $OR=-11.827$, $p=0.011$); entre el ratio del componente P2 de filtrado sensorial y el estímulo estándar del componente P3 temprano anterior ($R_2=0.315$, $OR=-0.400$, $p=0.012$); entre el ratio del componente P2 de filtrado sensorial y el estímulo distractor del componente P3 temprano posterior ($R_2=0.315$, $OR=-1.483$, $p=0.002$); entre la diferencia de amplitudes en el componente P2 de filtrado sensorial y el estímulo estándar del componente P3 temprano anterior ($R_2=0.324$, $OR=0.566$, $p=0.001$); y entre la diferencia de amplitudes en el componente P2 de filtrado sensorial y el estímulo estándar del componente P3 tardío anterior ($R_2=0.324$, $OR=-0.266$, $p=0.011$).

Finalmente, para los componentes del paradigma de P3, únicamente obtuvimos relaciones significativas entre el componente P2 del paradigma de P3 y la prueba de Fluencia de la MCCB ($R_2=0.162$, $OR=-0.335$, $p=0.012$).

5. DISCUSIÓN

Uno de los objetivos principales del presente trabajo de investigación fue estudiar el déficit atencional a nivel neuropsicológico y psicofisiológico que aparece en las fases más iniciales de la esquizofrenia, así como el grado de deterioro cognitivo de estos pacientes en comparación con un grupo control de sujetos sanos. Mediante los resultados obtenidos pudimos observar el patrón a nivel atencional que aparece en los pacientes con PEP. Con las diferentes pruebas de este estudio pudimos obtener medidas atencionales desde los niveles más automáticos y preatencionales hasta procesos atencionales más complejos y que suponen la existencia de recursos cognitivos más demandantes.

Otro de los objetivos importantes que nos planteamos desde un inicio fue determinar hasta qué grado los déficits en los distintos estadios del continuo de la atención afectan entre sí en los pacientes con esquizofrenia. Es decir, si la aparición de déficit en los niveles más preatencionales y automáticos son los que estarían ocasionando la existencia a su vez de alteraciones en niveles más tardíos, o si bien dichos déficits resultan independientes entre sí. Hay mucha bibliografía que se centra exclusivamente en analizar dichas medidas de modo aislado. Sin embargo, pocos son los autores que se centran en explorar cómo se relaciona una medida de carácter psicofisiológico con medidas de corte más cognitivo. De hecho, en muchas ocasiones no existe un acuerdo claro sobre qué aspectos concretos están alterados en los pacientes con PEP. Por lo tanto, relacionar los distintos déficits en estos pacientes podría ayudarnos a comprender más detalladamente qué áreas cognitivas se encuentran más específicamente alteradas en estos pacientes. Además, otro aspecto que resulta interesante en este tipo de estudios es determinar qué funciones están preservadas en estas fases tempranas de la enfermedad, de cara a poder utilizar o potenciar dichas áreas en una posterior intervención cognitiva y / o farmacológica.

5.1. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN LA BATERÍA MCCB

Nuestra hipótesis inicial sugería que los pacientes con PEP obtendrían puntuaciones más bajas que los controles en todos los subtests que componen la batería cognitiva MCCB. Así, los pacientes mostrarían alteraciones a nivel neuropsicológico en todos los dominios cognitivos que engloba esta batería. En efecto, los pacientes con PEP mostraron puntuaciones significativamente más bajas en todos los tests, en comparación con los controles sanos. Estos resultados apoyan la bibliografía previa que describe y

defiende la validez de la MCCB como una medida sensible para la detección de deterioro cognitivo en esquizofrenia (August y cols., 2012; Nuechterlein y cols., 2008). Además, el presente estudio muestra cómo la validez de esta batería se puede extender también a los estadios más tempranos de la enfermedad. Nuestros pacientes presentaron un déficit amplio y generalizado en los siete dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social. Por lo tanto, estos resultados enfatizan el hecho de que el déficit neurocognitivo en los pacientes con PEP es un hallazgo fiable, tal y como se ha descrito en estudios previos (Frangou, 2010; Mesholam-Gately y cols., 2009; Robinson y cols., 1999).

A lo largo de la historia de la investigación de los déficits neuropsicológicos en las distintas muestras de pacientes con esquizofrenia, se ha utilizado un amplio y variado conjunto de pruebas cognitivas. De hecho, esto ha dado lugar a evaluaciones de varias horas de duración con este tipo de pacientes, que no hacen más que dificultar en muchas ocasiones una correcta evaluación de sus capacidades reales. Así, en muchas ocasiones, el cansancio que supone estar más de una hora seguida evaluando a un mismo paciente hace que los evaluadores opten por dividir dicha evaluación en diferentes sesiones. Sin embargo, si bien se evita así el posible efecto negativo del cansancio, aquí estaríamos incluyendo otra variable que podría afectar también negativamente a los resultados, y que sería en este caso la variable del efecto del paso de tiempo. Por lo tanto, es importante realizar una selección exhaustiva de las pruebas neuropsicológicas que mejor puedan llegar a caracterizar el déficit cognitivo en los pacientes con esquizofrenia, y que dicha evaluación se pueda realizar en una única sesión. El objetivo principal que se propuso hace unos años desde la iniciativa “*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia-MATRICS*” (del inglés, Investigación en la Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia) fue llevar a cabo reuniones para decidir qué métodos serían los que se usarían para evaluar nuevos fármacos que pudiesen ser aprobados para mejorar el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia. En particular, el desarrollo de una batería cognitiva a través de un consenso de expertos establecería un instrumento de medida aceptado para la evaluación de los agentes farmacológicos que tienen mayor influencia en los déficits cognitivos en esquizofrenia. Sin embargo, la forma en que se han dividido los dominios cognitivos ha ido variando de un estudio a otro, dependiendo de las preferencias de los

grupos de investigación y el rango de las medidas empleadas. De este modo, resulta difícil y poco fiable comparar los resultados entre distintos estudios, y por lo tanto llegar a una conclusión clara sobre qué alteraciones cognitivas y en qué grado son más características de los pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, era de gran importancia llegar a un acuerdo entre todos los grupos de investigación en esquizofrenia sobre qué batería debería ser la más apropiada para evaluar dichas funciones. Los resultados del presente trabajo de investigación apoyan una vez más la postura de optar por la MCCB como batería fiable y válida para evaluar el funcionamiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia, incluso en las fases más iniciales de dicha enfermedad.

Además, si bien los pacientes con PEP obtuvieron un peor resultado en todas las pruebas que componen la MCCB en comparación con los controles, las alteraciones más destacadas se observaron en ciertas pruebas específicas. Más concretamente, dichas pruebas son las que se engloban dentro de los dominios cognitivos que propone la MCCB de atención / vigilancia, y velocidad de procesamiento: CPT-IP; y TMT, BACS-SC, y Fluencia, respectivamente. En todas estas pruebas, las diferencias significativas se establecieron a un nivel de $p < 0.001$. En estudios previos realizados con pacientes con PEP en los que se pretendía determinar más específicamente las alteraciones cognitivas y las pruebas que mejor caracterizan a estos pacientes, se encontró que las pruebas neuropsicológicas como el TMT y la prueba de codificación de símbolos son instrumentos de evaluación potencialmente útiles en grupos de pacientes con PEP (González-Blanch y cols., 2007; González-Blanch y cols., 2011). De hecho, los pacientes con un funcionamiento intelectual y social premórbido alto pueden rendir dentro de los límites normales en aquellas dimensiones cognitivas que están más asociadas con los déficits de la esquizofrenia (como atención sostenida, memoria verbal, o función ejecutiva), y sin embargo, el rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento se encuentra ya deteriorado en estos pacientes (González-Blanch y cols., 2010). Por lo tanto, estos hallazgos apoyan la importancia de la velocidad de procesamiento y la atención como medidas cognitivas válidas en pacientes con esquizofrenia desde las fases más iniciales de esta enfermedad. Estos hallazgos resultan interesantes, ya que de este modo estamos acotando los déficits cognitivos más característicos en esquizofrenia; que en este caso estaríamos hablando principalmente de alteraciones a nivel atencional y de velocidad de procesamiento.

5.2. ALTERACIONES PSICOFISIOLÓGICAS EN IPP

La hipótesis inicial respecto al rendimiento en la IPP en los pacientes con PEP sugería que estos obtendrían porcentajes más bajos de IPP a 30, 60 y 120 milisegundos, así como porcentajes de habituación menores, lo que supondría alteraciones a nivel de la capacidad de filtrado sensorial y de inhibición de la información irrelevante. Nuestros resultados mostraron que los pacientes con PEP presentaban niveles de IPP más bajos que los sujetos controles sanos en los intervalos a 30 y 60 ms. Estos resultados están en consonancia con la extensa bibliografía que apoya que los pacientes con esquizofrenia presentan inhibición disminuida de la magnitud del parpadeo en intervalos comprendidos entre 30 y 120 ms en comparación con sujetos sanos (Braff y cols., 1978a; Braff, Geyer y cols., 2001; Graham, 1974; Moriwaki y cols., 2009b). En nuestro caso, sí que encontramos diferencias significativas en los intervalos más tempranos de la IPP, mientras que a 120ms no encontramos alteraciones. Si bien los investigadores coinciden en la posibilidad de considerar los déficits a 60ms como posibles marcadores psicofisiológicos de la esquizofrenia (Braff y cols., 2001; Ludewig y cols., 2003), no en todos los estudios se han observado alteraciones a 30 y a 120 ms (Ludewig y Vollenweider, 2002; Wang y cols., 2013). En nuestra muestra de pacientes con PEP, sí que observamos además de alteraciones a 60ms, amplitudes significativamente más pequeñas a 30ms en los pacientes. Una explicación por la que nosotros encontramos alteraciones a 30ms, a diferencia de otros estudios, la podemos encontrar en la historia de consumo de cannabis que presentaban más de la mitad de los pacientes de nuestra muestra. De hecho, existe evidencia que apoya la presencia de disminuciones en los niveles de IPP tras el consumo de dicha sustancia, tanto en modelos animales (Martin y cols., 2003), como en sujetos sanos (Kedzior y Martin-Iverson, 2006; Scholes-Balog y Martin-Iverson, 2011). Sin embargo, no existe todavía un acuerdo claro acerca de qué intervalos de la IPP son los que aparecen más afectados. Algunos autores han encontrado reducciones en la IPP en intervalos de prepulso-pulso a 40ms (Quednow y cols., 2004), lo que apoyaría la posibilidad de que en nuestro caso el consumo de cannabis esté influyendo en las disminuciones en IPP en los pacientes. Además, de que la ansiedad provocada por el cannabis puede también aumentar los déficits en la IPP (Thomas, 1993), se ha observado que la ansiedad produce reducciones en la IPP en intervalos tempranos (Ludewig y cols., 2002; Swerdlow y cols., 1993). En cuanto a la normalidad en los resultados en la IPP a 120ms en nuestra muestra de pacientes en

comparación con los controles, cabe mencionar que estos resultados son contradictorios con lo hallado por algunos autores, que sí que describen alteraciones en la IPP a 120ms (Kunugi y cols., 2007). Sin embargo, y tal y como mencionamos previamente, otros grupos tampoco encontraron reducciones significativas de los niveles de IPP en este intervalo (Ludewig y cols., 2003; Wang y cols., 2013). Sería interesante comprobar si estas diferencias con nuestra muestra de pacientes con PEP estarían relacionadas con la evolución de la enfermedad, de tal modo que podríamos concluir que en las fases más iniciales de esta enfermedad únicamente estarían alterados los procesos más preatencionales, mientras que los niveles atencionales más controlados como el que refleja la IPP a 120 ms estaría todavía preservado en los pacientes con PEP (Wang y cols., 2013).

En cuanto a la habituación, no encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles. De hecho, estos resultados confirman lo encontrado en estudios previos (Braff y cols., 2001; Kumari y cols., 2001; Ludewig y Vollenweider, 2002; Mackeprang y cols., 2002; Oranje y cols., 2002). Sin embargo, otros autores sí que han encontrado habituación disminuida en esquizofrenia (Geyer y Braff, 1982; Ludewig y cols., 2003; Parwani y cols., 2000). Dado que la mayoría de los estudios no han encontrado habituación alterada en esquizofrenia, la diferencia en esta medida entre pacientes con esquizofrenia y controles podría ser, en caso de que hubiese, pequeña. De hecho, a pesar de que nuestras diferencias en habituación entre pacientes y controles no fueron estadísticamente significativas, sí que se observó una clara distinción entre ambos grupos, produciéndose en los controles una mayor habituación en comparación con los pacientes. Por lo tanto, se podría afirmar que sí que existe una cierta tendencia en los pacientes con PEP a presentar también déficits en la habituación del reflejo de sobresalto, pero en las fases iniciales de la enfermedad no resulta ser todavía un dato significativo.

A modo de resumen sobre el funcionamiento de la IPP en los pacientes con PEP, sí que podemos afirmar que resulta una medida útil de cara a estudiar los déficits en el filtrado sensorial en los niveles más preatencionales, siendo las medidas a 30 y 60 ms las que resultan más eficaces en la diferenciación entre pacientes y controles. La IPP es una medida rápida, poco invasiva y fácil de administrar, por una persona con un entrenamiento previo en dicha técnica. Así, en menos de 15 minutos, el evaluador puede llegar a obtener una información muy útil y fiable acerca de la existencia de alteraciones

en los niveles más preatencionales de la inhibición y del filtrado sensorial. Además, esta técnica se ha venido utilizando desde hace más de tres décadas para el estudio de los posibles marcadores psicofisiológicos de la esquizofrenia. De hecho, los resultados en las distintas investigaciones apoyan cada vez más la necesidad de considerar los déficits en la IPP como marcadores de vulnerabilidad para la esquizofrenia, ya que dichas alteraciones se han encontrado también en pacientes en riesgo de padecer la enfermedad, en pacientes prodrómicos, y en los familiares de primer grado (Aggernaes y cols., 2010; Braff y cols., 2007a; Kumari y cols., 2005).

5.3. ALTERACIONES EN COMPONENTES DE PRE EN PARADIGMA P3

Nuestra hipótesis en este caso sugería que los pacientes con PEP presentarían amplitudes más pequeñas en cada uno de los componentes que aparecen en un paradigma oddball de P3 con 3 estímulos. Dichas disminuciones de las amplitudes aparecerían tanto en los componentes tempranos como en los tardíos. Nuestros resultados demostraron que los pacientes con PEP presentaban alteraciones en los componentes de PRE que aparecen en latencias más tardías, es decir en P2, en P3 temprano y en P3 tardío. Así, no encontramos en nuestra muestra de pacientes alteraciones en los componentes más tempranos, es decir en P1, N1, y MMN. Por lo tanto, estos resultados podrían sugerir que en los pacientes con PEP, los componentes de PRE más tempranos no están todavía alterados, mientras que sí que se encuentran déficits en los componentes tardíos. Las respuestas sensoriales tempranas como P1, N1 y MMN se conocen también con el nombre de componentes exógenos, e indican su dependencia a los factores externos más que a los factores internos. Sin embargo, los componentes más tardíos como serían P3 temprano y P3 tardío, son conocidos también como componentes internos, indicando así su dependencia a factores cognitivos internos más que a factores externos (Luck, 2005). A pesar de que existen muchos estudios donde se han encontrado déficits en los estadíos tempranos de los PRE en pacientes con esquizofrenia (Brown y cols., 2002; Domjan y cols., 2012; Hermens y cols., 2010; Lijffijt y cols., 2009), existe todavía controversia sobre si estas alteraciones son también consistentes en los pacientes con PEP. Siguiendo los resultados que encontramos en el presente trabajo de investigación, las disminuciones en la amplitud de los componentes P1, N1 y MMN podrían estar presentes en los pacientes con esquizofrenia crónica, pero no en los pacientes en su primera hospitalización (de Wilde y cols., 2008; Kubicki y cols., 2002; Umbricht y Krljes, 2005). Por lo tanto, estos resultados podrían sugerir que

los déficits en los componentes de PRE tempranos que se observan en esquizofrenia serían resultado de un proceso de neurodesarrollo en curso, y que es independiente de la aparición de la enfermedad (de Wilde y cols., 2008). Es decir, las alteraciones en PRE no estarían presentes en todos los componentes en el momento en que aparece la sintomatología psicótica, sino que serían otros factores asociados a la propia evolución de la enfermedad los que provocarían los déficits en componentes exógenos. Si bien ha habido menos investigación acerca de los componentes P1 y N1, el estudio de las alteraciones en el componente MMN en pacientes con esquizofrenia ha cobrado mayor importancia en los últimos años. Así, el componente MMN es un componente negativo que se elicitaba cuando sonidos infrecuentes y diferentes aparecen en una secuencia de sonidos repetitivos estándar. La respuesta de MMN es un índice del procesamiento sensorial preatencional automático de los estímulos auditivos y de la memoria ecoica (Baldeweg y cols., 2004). Los déficits en MMN son un rasgo robusto en los pacientes con esquizofrenia crónica (Umbricht y Krljes, 2005), y muchos autores lo consideran como un endofenotipo candidato para la esquizofrenia (Turetsky y cols., 2007). Además, algunos estudios sugieren que los déficits de MMN serían específicos para la esquizofrenia (Umbricht y cols., 2003), ya que dichos déficits no se observan en otras patologías. Sin embargo, si bien la literatura acerca de los déficits en MMN en esta enfermedad se centra en muestras de pacientes crónicos, estos resultados no son concluyentes cuando se utilizan muestras con PEP. Así, y en consonancia con nuestros resultados, en un estudio realizado por Salisbury y su equipo, se comparó a un grupo de pacientes con esquizofrenia crónica y primer episodio utilizando el componente MMN como medida, y efectivamente únicamente encontraron déficits en el primer grupo de pacientes, mientras que el segundo grupo no mostró alteraciones en comparación con los controles (Salisbury y cols., 2002). Estos resultados sugieren por lo tanto que las reducciones en las amplitudes del componente MMN se desarrollan a medida que pasa el tiempo, y podría ser un índice de la evolución de la enfermedad.

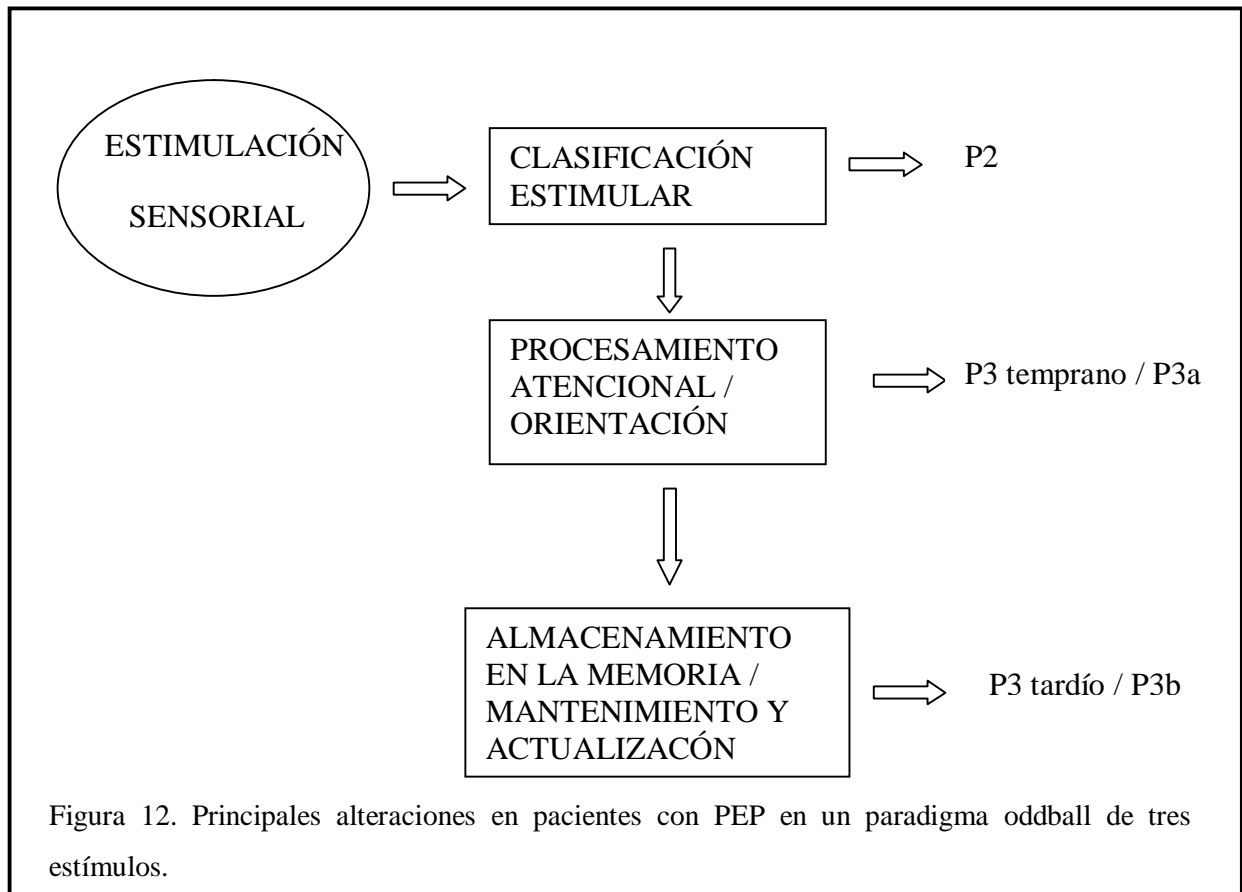
Por otro lado, en nuestra muestra de pacientes con PEP y usando el paradigma oddball de tres estímulos de P3 encontramos una disminución generalizada en el componente P2. Estos resultados podrían sugerir la existencia de un déficit atencional generalizado en los pacientes con PEP a este nivel. De hecho, este hallazgo es consistente con otras investigaciones previas, en donde también se encontraron disminuciones en el componente P2 en los estadios tempranos de la esquizofrenia

(Salisbury y cols., 2010). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la repuesta del componente P2 ha recibido mucha menos atención que el resto de componentes de PRE en el estudio de la esquizofrenia. O'Donnell y su equipo encontraron amplitudes más pequeñas y latencias más cortas en P2 en los pacientes que en los controles (O'Donnell y cols., 2004). A su vez, Brown también describió amplitudes en P2 significativamente más pequeñas en pacientes con esquizofrenia que habían sido hospitalizados por primera vez (Brown y cols., 2002). Otro aspecto que habría que tener en cuenta y que podría justificar el hecho de que pocos autores se hayan interesado en el estudio de P2 en esquizofrenia es que no todos los sujetos tienen un pico para P2 distinguible, tal y como sucede con otros componentes más claros como serían P1, N1 o P3 (Luck, 2005). Sin embargo, existe evidencia acerca de que después de la onda N1, sigue una onda P2 distinguible en las áreas centrales y anteriores del cuero cabelludo. Además, este componente es más amplio para los estímulos que contienen aspectos relevantes (estímulo diana), e incluso este efecto aumenta cuando los estímulos diana son relativamente infrecuentes (Luck y Hillyard, 1994). A pesar de que el componente P2 anterior es similar al componente P3, los efectos anteriores de P2 sólo ocurren cuando el estímulo diana se define por rasgos estimulares claramente simples, mientras que los efectos P3 pueden suceder para categorías diana arbitrariamente complejas. En las zonas posteriores del cuero cabelludo, el componente P2 se suele distinguir con dificultad de los componentes N1, N2, y P3. Por lo tanto, poco se sabe todavía sobre dicho componente P2 posterior. A diferencia de otros componentes de PRE, se ha realizado poco trabajo enfocado en el estudio del componente P2 para determinar los mecanismos subyacentes, los correlatos cognitivo/atencionales o su significación funcional en general (Crowley y Colrain, 2004). Así, cuando se ha hablado o se ha hecho referencia a P2 ha sido frecuentemente en el contexto del complejo N1-P2 o el “potencial vértex”, pero no estudiando el componente por sí solo. Sin embargo, existe también evidencia que destaca a P2 como un componente de interés ya que éste es uno de los pocos fenómenos del EEG que muestra un aumento acusado en amplitud conforme avanza la edad (Crowley y cols., 2002). García-Larrea y su equipo (1992) ya habían señalado la existencia de una positividad en torno a los 250ms que aparecía en respuesta ante los estímulos no-diana en una tarea oddball auditiva, en comparación con los PRE obtenidos ante los mismos estímulos, pero en una condición neutral (García-Larrea y cols., 1992). Estos autores especularon que este componente P2 representaba un paso necesario, aunque no suficiente, para que se elicitase posteriormente el componente P3.

Es decir, P3 sería evocado sólo si los procesos cognitivos reflejados por P2 llevasen a la identificación del estímulo como un estímulo diana, y de no ser así la evaluación cognitiva del estímulo sería anulada y no se elicitaría P3. Por lo tanto, y siguiendo este modelo, podría considerarse que P2 señala algunos aspectos del proceso de clasificación estimular inicial. Además, este efecto es más prominente en los electrodos frontales, ya que estas localizaciones subyacen a regiones cerebrales involucradas en protegernos de la interferencia provocada por los estímulos irrelevantes (Van Zomeran y Bouwer, 1994). De este modo, en el caso de los pacientes con esquizofrenia, y tal y como se muestra en el presente trabajo de investigación, las disminuciones en el componente P2 indicarían la presencia de déficits en la clasificación inicial de los estímulos externos. Además, en nuestro caso, los déficits a este nivel se dieron independientemente del tipo de estímulo, por lo que podríamos sugerir la existencia de un déficit generalizado en esta fase inicial de clasificación estimular. Además, esta disminución en el componente P2 en nuestros pacientes podría estar provocando a su vez la existencia de amplitudes menores en los componentes P3a temprano y P3 tardío, que son los que seguirían al componente P2. De hecho, en nuestro estudio sí que encontramos relaciones entre los déficits en P2 y la consecuente alteración en ambos componentes P3, tanto en el intervalo temprano como en el tardío.

Finalmente, la reducción de la amplitud del componente P3 es el marcador biológico más replicado en los estudios de PRE en esquizofrenia (Ford, 1999; Jeon y Polich, 2001), así como en los pacientes con PEP (Brown y cols., 2002; de Wilde y cols., 2008). Además, otros estudios se han centrado más detalladamente en diferenciar dos subcomponentes de P3: P3a y P3b (Demiralp y cols., 2001; Polich y Criado, 2006). Así, se han encontrado amplitudes disminuidas en ambos subcomponentes (Rissling y Light, 2010; Turetsky y cols., 2009). En el presente estudio, nosotros también encontramos alteraciones en los dos subcomponentes P3a y P3b en nuestra muestra de pacientes con PEP. El subcomponente P3a lo encontramos en el intervalo temprano de P3 (250-350ms), mientras que el subcomponente P3b lo encontramos en el intervalo tardío de P3 (350-450ms). Más concretamente, en el intervalo temprano de P3 para los electrodos posteriores las amplitudes fueron más pequeñas en el estímulo estándar en comparación con los estímulos diana y distractor, y en todos los casos los pacientes fueron los que presentaron menores amplitudes. En los electrodos frontales también encontramos amplitudes más pequeñas en el grupo de PEP. En cuanto al intervalo tardío de P3, en los

electrodos posteriores, las amplitudes fueron más amplias para el estímulo diana que para el estímulo estándar y para el distractor, y también en este intervalo encontramos amplitudes más pequeñas en los pacientes en estas áreas más posteriores. En cuanto a los electrodos más frontales de este intervalo tardío no encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles, lo que indica que las áreas cerebrales más anteriores no son representativas de las alteraciones en el componente P3 tardío, sino que estarían más implicadas en el intervalo temprano. El subcomponente P3a se produce cuando el foco de atención que se requiere para la primera tarea de discriminación se interrumpe por la aparición de un suceso estimular infrecuente y no-diana. Así, se hipotetiza que la discriminación entre los estímulos diana y estándar en un paradigma oddball inicia la actividad del lóbulo frontal que envuelve el foco de atención demandado por el rendimiento de la tarea (Posner y Petersen, 1990). Además, P3a parece estar relacionado con los cambios neurales en el cíngulo anterior cuando los estímulos que aparecen reemplazan los contenidos de la memoria de trabajo, y la comunicación de este cambio representacional se transmite a los mecanismos de mantenimiento del lóbulo infero-temporal (Squire y cols., 1996). Por lo tanto, P3a se produce cuando el estímulo requiere atención por parte del lóbulo frontal. Por su parte, el componente P3b es producido cuando los recursos atencionales están asignados para la actualización de la memoria en la corteza asociativa. Asimismo, se considera a P3b como un índice de atención voluntaria, de tal modo que su amplitud refleja la asignación de los recursos atencionales (Wronka y cols., 2007). Esta conexión implica que P3a y P3b indican la existencia de un circuito neural entre las áreas cerebrales frontal y temporo/frontal (Soltani y Knight, 2000). Este punto de vista es coherente con las asunciones neurocognitivas que postulan que los estímulos externos invocan un cambio atencional arriba-abajo, y que las operaciones abajo-arriba que provienen de la memoria guían la respuesta de organización y producción (Escera y cols., 1998). Por lo tanto, los pacientes con PEP del presente trabajo de investigación mostraron déficits en las dos fases de orientación, y de actualización y mantenimiento de la información estimular, al observarse menores amplitudes en ambos intervalos de P3. La figura 12 esquematiza las principales alteraciones que aparecen en los pacientes con PEP usando un paradigma P3.



5.4. ALTERACIONES EN COMPONENTES DE PRE EN PARADIGMA DE FILTRADO SENSORIAL DE DOBLE CLICK

La hipótesis inicial que nos planteamos respecto al paradigma de filtrado sensorial de doble click sugería que los pacientes con PEP mostrarían amplitudes más pequeñas en los componentes P50, N1 y P2 que componen un paradigma de filtrado sensorial de dos pares de click idénticos. Así, y en consonancia con la hipótesis respecto a la IPP, esta disminución de los componentes sustentaría la existencia de deterioro en el filtrado sensorial desde las fases más iniciales de la esquizofrenia. Los resultados del presente estudio demostraron que los pacientes con PEP presentan alteraciones en determinados niveles del filtrado sensorial, medido mediante el paradigma de PRE de doble-click. Las medidas que más se han utilizado para estudiar el filtrado sensorial son el ratio y la diferencia de amplitudes de los componentes de interés (Mazhari y cols., 2011), y por lo tanto nos centramos en ellas de cara a caracterizar el filtrado sensorial en nuestros pacientes. Un menor ratio indica una mejor capacidad para filtrar la información, mientras que una mayor diferencia de amplitudes se relaciona en este caso con un mejor filtrado sensorial. Para el presente estudio nos centramos en tres componentes de PRE (P50, N1, y P2), que han sido ampliamente estudiados en la bibliografía de cara a

describir esta función cognitiva. En nuestro caso, no obtuvimos diferencias significativas entre pacientes y controles en ninguna de las dos medidas en el componente P50. En relación con los otros dos componentes N1 y P2, los pacientes tuvieron un mayor ratio en N1 en comparación con los controles, mientras que en P2, tanto el ratio como la diferencia de amplitudes mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, siendo los pacientes los que obtuvieron un peor funcionamiento. De este modo, podemos concluir que en nuestros pacientes, las alteraciones en el filtrado sensorial se observaron en los componentes más tardíos, siendo en P2 donde se observó un déficit más marcado.

Nuestros resultados están en la misma línea que los resultados encontrados por Mazhari y su equipo en un estudio reciente en pacientes con esquizofrenia (Mazhari y cols., 2011). Así, estos autores sí que encontraron alteraciones en el ratio y en las diferencias de amplitud de los componentes N1 y P2, mientras que no obtuvieron ninguna diferencia entre pacientes y controles en el componente P50. Existe mucha bibliografía acerca de las alteraciones en P50 en los pacientes con esquizofrenia, y de hecho es considerado por muchos investigadores como un posible marcador biológico de dicha enfermedad (Braff y cols., 2007; Cadenhead y cols., 2005; Olincy y cols., 2010). Sin embargo, en otros estudios con muestras más homogéneas de pacientes con esquizofrenia, los resultados acerca de las alteraciones en P50 no son tan concluyentes. Así, Arnfred en el 2003 no encontró diferencias entre pacientes y controles usando una muestra de pacientes con esquizofrenia ambulatorios no medicados (Arnfred y cols., 2003). Apoyando estos hallazgos, tampoco existe acuerdo sobre las alteraciones en P50 en los pacientes con PEP, tal y como muestra de Wilde y su equipo (de Wilde y cols., 2007). En dicho estudio, el filtrado P50 no estaba alterado significativamente en una muestra de pacientes jóvenes cuando se les comparó con controles sanos. Si bien había una tendencia en los pacientes a rendir peor, la diferencia con los controles sanos era claramente más pequeña que en otros estudios de P50. Estos autores sugieren en este estudio que los déficits en P50 parece que no están todavía presentes en pacientes jóvenes con primer episodio, lo que sugiere el posible efecto de la edad en P50. Así, el déficit en P50 podría ser el resultado de un proceso de neurodesarrollo en curso, independiente de la aparición de la enfermedad. Otra de las explicaciones que podría apoyar la ausencia de alteraciones en P50 en nuestra muestra de pacientes con PEP sería la proporcionada por Steven Hillyard y Martha Kuthas en una revisión acerca de los

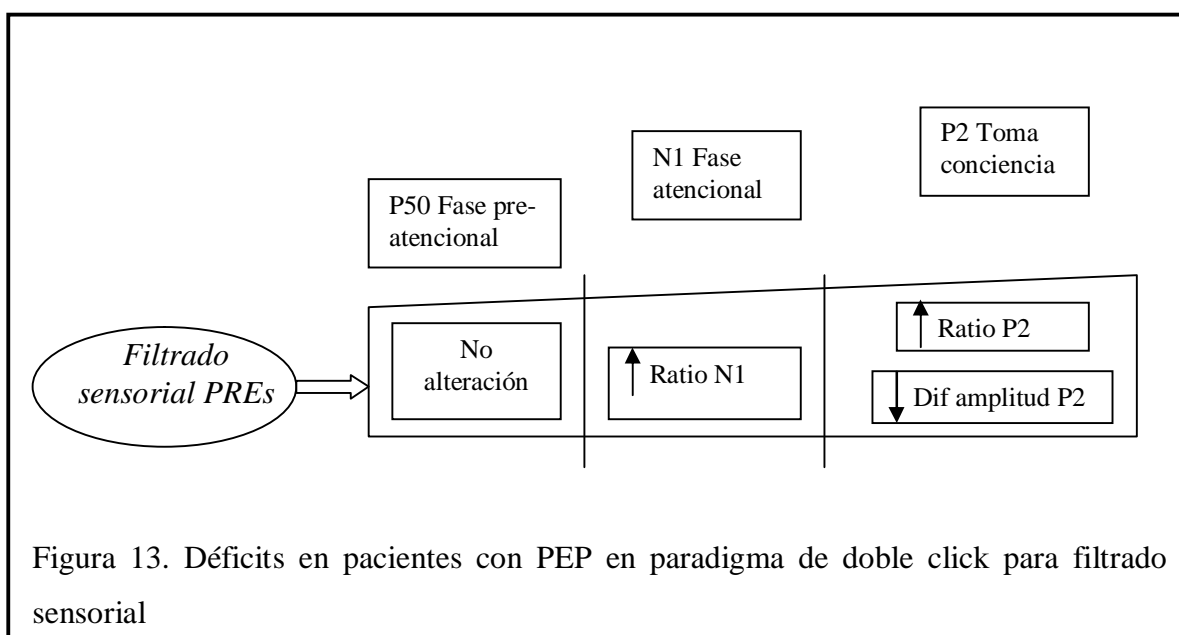
candidatos a marcadores psicofisiológicos del déficit cognitivo que con más frecuencia se han descrito en esquizofrenia (Hillyard y Kutas, 2002). Un problema que plantean estos autores es si en efecto lo que se ha mostrado en los diferentes estudios de P50 a lo largo de los años es realmente un ratio S2/S1 anómalo fiable de la P50 auditiva en esquizofrenia. Esta preocupación surge por la forma en que la P50 se ha medido en los diversos estudios, es decir, como la amplitud máxima positiva en una ventana temporal (40 a 80 ms) que engloba el pico P50. Sin embargo, estas medidas de pico podrían estar artificialmente influidas por niveles elevados de ruido de fondo que aparecen en los registros de EEG, originado tanto por fuentes de ruido intra como extra-craneales. Así, si un grupo de pacientes tiene niveles de ruido en el EEG más altos, entonces las amplitudes de P50 medidas serán también mayores porque los picos de ruido se pueden confundir a veces con el pico real de P50. Este tipo de error sería más pronunciado al medir P50 ante S2, porque su amplitud estaría disminuida en relación con el ruido que procede de los efectos refractarios. Algunos datos sobre la variabilidad aumentada y la fiabilidad más baja de las medidas de P50 en esquizofrenia sugieren que los niveles de ruido de fondo son de hecho más altos en los grupos de pacientes (Patterson y cols., 2000). Muchos estudios, sin embargo, han descrito que el componente P50 evocado por S1 es más pequeño en pacientes con esquizofrenia (Clementz y cols., 1997; Jin y cols., 1997), lo que sugiere que las amplitudes de respuesta en su conjunto deben ser más bajas y / o las latencias de respuesta más variables en estos pacientes. Se necesitan más estudios para determinar si el ratio de amplitudes S2/S1 real es fiablemente más alto en pacientes con esquizofrenia, o si este efecto no es más que el resultado de procedimientos de medidas sensibles al ruido. Incluso si se determinase que el ratio S2/S1 para P50 fuese mayor en esquizofrenia, quedaría todavía alguna cuestión pendiente sobre su interpretación funcional. Hay poca evidencia que apoye el hecho de que las reducciones refractarias de las amplitudes de PRE ante los estímulos repetidos a 0.5 segundos inter-estímulos se asocien con alguna reducción en la información perceptiva (Hillyard y Kutas, 2002). Tampoco parece que la amplitud de P50 ante S2 esté reducida sólo cuando S2 es irrelevante (Jerger y cols., 1992), lo que cuestiona la hipótesis de que el efecto refractario P50 refleje el filtrado selectivo o irrelevante *versus* los estímulos sensoriales relevantes. Además, se ha encontrado que los pacientes con esquizofrenia que muestran las anomalías perceptivas más graves no difieren de los sujetos normales en sus efectos de P50 refractarios (Jin y cols., 1998). Por lo tanto, parece que hay escasa evidencia acerca de que la refractariedad de P50 reducida en

esquizofrenia, si es que ésta existiese, esté relacionada con el filtrado selectivo o el filtrado selectivo de la información sensorial en las redes corticales auditivas. De este modo, si bien ha habido mucha investigación a favor de la existencia de alteraciones en P50 en pacientes con esquizofrenia, sigue existiendo todavía cierta controversia, y sobre todo en pacientes en las fases más iniciales de esta enfermedad, tal y como era la muestra del presente trabajo de investigación. Así, otros autores tampoco encontraron alteraciones en pacientes con PEP (de Wilde y cols., 2007), lo que podría sugerir que las alteraciones a estos niveles tan tempranos son consecuencia de la evolución de la propia enfermedad.

Sin embargo, y a pesar de que no encontramos alteraciones en el componente P50 como medida del filtrado sensorial, sí que obtuvimos déficits en los componentes más tardíos: N1 y P2. De hecho, estos resultados están en consonancia con lo que se ha encontrado previamente en la bibliografía al respecto (Mazhari y cols., 2011). Así, en nuestra muestra de pacientes encontramos alteraciones en el ratio de N1 y P2, así como déficits en las diferencias de amplitud de P2. De este modo, ambos componentes resultan medidas útiles para determinar los déficits en el filtrado sensorial en las fases más iniciales de la esquizofrenia. De hecho, a pesar de que hay menos literatura al respecto, en nuestra muestra sería el componente P2 el que tendría una mayor validez como medida más afectada de filtrado sensorial en esquizofrenia, ya que tanto el ratio como la diferencia de amplitudes aparecían alterados. De hecho, algunos autores sugieren que la diferencia de amplitudes resultaría más válida de cara a estudiar el funcionamiento cognitivo a este nivel (Fuerst y cols., 2007). En primer lugar, el hecho de no encontrar alteraciones en P50 pero sí en N1 y en P2, indica que en el componente P50 están involucrados unos mecanismos diferentes que en el filtrado de N1 y P2 (Lijffijt y cols., 2009). Así, el filtrado sensorial de P50 refleja un mecanismo más preatencional, mientras que el filtrado de N1 estaría más relacionado con los mecanismos de filtrado sensorial envueltos en el desencadenamiento de la atención, y el filtrado sensorial de P2 se relacionaría con la asignación de la atención y la toma de conciencia inicial de un estímulo (Boutros y cols., 2004). Más concretamente, el filtrado N1 estaría relacionado con la sensibilidad de discriminar entre la señal y el ruido, y también podría estar implicado en la memoria de trabajo. En cuanto al filtrado en P2, este componente estaría muy relacionado con N1, y su función estaría más involucrada en el control de la interferencia, existiendo también una asociación con la memoria de

trabajo. Además, y en relación al filtrado sensorial en P2, encontramos en este estudio que tanto el ratio como la diferencia de amplitudes estaban alterados, lo que confiere una mayor fiabilidad para considerar esta medida como una herramienta útil de cara a estudiar el filtrado sensorial en esquizofrenia desde las fases más iniciales de la enfermedad. En consonancia con estos resultados, en un estudio llevado a cabo por Mazhari y su equipo encontraron que P2 es capaz de diferenciar eficazmente entre diferentes subtipos cognitivos de esquizofrenia (Mazhari y cols., 2011), lo que proporciona mayor evidencia acerca de la importancia de estudiar el componente P2 en el estudio de las alteraciones cognitivas en esquizofrenia.

Por lo tanto, estos resultados sugieren que los componentes de PRE de un paradigma de doble click más útiles para examinar los déficits en el filtrado sensorial en pacientes con PEP son los componentes N1 y P2, siendo de hecho este último el que tiene una mayor sensibilidad para la detección de dichos déficits, ya que encontramos alteraciones tanto en el ratio $S2/S1$ como en la diferencia de amplitudes $S1-S2$. Por lo tanto, las alteraciones en el filtrado sensorial en pacientes con PEP, medido mediante PRE, aparece en las fases más atencionales, así como en la asignación de recursos atencionales y toma de conciencia estimular, mientras que las fases más automáticas del filtrado sensorial estarían intactas en las fases iniciales de la enfermedad. La figura 13 refleja cuáles son los principales déficits en filtrado sensorial usando un paradigma de doble click.



Una segunda hipótesis que nos planteamos en cuanto al deterioro en la capacidad de filtrado sensorial en nuestros pacientes con esquizofrenia sugería que las alteraciones en ambos paradigmas utilizados para evaluar dicha capacidad mostrarían una cierta relación. Dichas interacciones las estudiamos mediante el análisis de regresiones simples. En contra de nuestra hipótesis, las alteraciones en la IPP no explicaban la aparición de déficits en los componentes P50, N1 o P2 de filtrado sensorial, siendo por lo tanto medidas independientes entre sí. Ambas medidas han sido utilizadas extensamente a lo largo de los últimos años para evaluar la capacidad de filtrado sensorial, y por lo tanto se podría pensar en la existencia de mecanismos subyacentes comunes entre ambas pruebas. Sin embargo, si bien las alteraciones en la IPP a 30ms sí que llegaron a explicar la presencia de déficits en el componente P3 temprano del paradigma de P3, no sucedía lo mismo con el paradigma de PRE para el filtrado sensorial. Estos resultados acerca de la no existencia de relación entre ambos paradigmas están en consonancia con los hallazgos obtenidos por otros autores previamente (Braff y cols., 2007a; Oranje y cols., 2002). Los déficits en la capacidad inhibitoria han sido descritos ampliamente en la literatura sobre esquizofrenia. Las dos medidas de inhibición o de filtrado que más se han usado en la investigación de la esquizofrenia son la IPP y el componente P50. Ambas son medidas automáticas o preatentivas, y no requieren de un esfuerzo consciente (Braff y Light, 2004). Los sustratos neurales de la IPP y de P50 se conocen parcialmente mediante estudios de modelos de animales (de Bruin y cols., 2001). Sin embargo, estas dos medidas de filtrado no aparecen generalmente asociadas entre sí en sujetos normales (Brenner y cols., 2004; Schwarzkopf y cols., 1993).

La IPP es producida por un circuito cortico-estriado-pálido-talámico que presenta sustratos neurales superpuestos con el circuito que da lugar a P50, especialmente en las estructuras del lóbulo temporal mesial (Swerdlow y cols., 2007). La falta de una asociación entre la IPP y P50 en los pacientes con esquizofrenia, tal y como plantean estos autores y sucede en nuestro estudio, podría reflejar una desconexión funcional de los sustratos cerebrales que regulan estas dos formas de filtrado, bien como resultado de procesos patofisiológicos asociados a la enfermedad, la influencia de otros factores relacionados con la enfermedad (tabaco, antipsicóticos, edad de inicio o polimorfismo genético), o por la diferente sensibilidad de estas medidas a otros factores biológicos (como el sexo o el ciclo menstrual). Independientemente de las bases neurobiológicas

para la divergencia de la IPP y P50 en los pacientes con esquizofrenia, estas dos medidas son conductualmente dissociables entre sí, y representan probablemente sustratos neurales diferentes y quizás también diferentes arquitecturas genéticas (Braff y cols., 2007). Por lo tanto, IPP y P50 pueden usarse como biomarcadores informativos e independientes en resultados funcionales y estudios de medicación, y como endofenotipos separados en estudios de arquitectura genética de esquizofrenia. A pesar de que ambos paradigmas miden el filtrado de la información entrante, están basados en fenómenos fisiológicos diferentes: el componente P50 se mide mediante promedios de EEG, mientras que la IPP se mide mediante promedios de EMG. Por lo tanto, la IPP y la P50 podrían estar sólo ligeramente relacionados en voluntarios sanos o en pacientes con esquizofrenia (Oranje y cols., 1999; Schwarzkopf y cols., 1993). Además, en otro estudio llevado a cabo por Oranje y su equipo, estos autores tampoco encontraron correlaciones entre las dos medidas de filtrado, en ninguna de las dos modalidades visual y auditiva (Oranje y cols., 2002). Así, estos autores sugieren también que ambas medidas reflejan diferentes fenómenos subyacentes. Una duda que podría surgir al respecto es si sería necesario usar ambas medidas de cara a estudiar el filtrado sensorial. El hecho de que no existen apenas relaciones entre ambas medidas sugiere que a pesar de que ambas medidas miden el constructo del filtrado y aparecen disminuidas en esquizofrenia, las dos medidas no son redundantes y son diferentes entre sí. Por lo tanto, consideramos que en un estudio profundo de la capacidad de filtrado sensorial e inhibición en esquizofrenia resulta útil usar ambas medidas, de cara a obtener un conocimiento más exhaustivo de dichas alteraciones.

5.5. RELACIONES ENTRE LAS MEDIDAS NEUROPSICOLÓGICAS Y PSICOFISIOLÓGICAS

En cuanto a las relaciones entre las diferentes medidas del presente estudio, la hipótesis inicial que planteamos sugería que los déficits atencionales a niveles más iniciales determinarían las alteraciones en el funcionamiento atencional más complejo y tardío. De cara a estudiar en qué medida las alteraciones en determinadas medidas más preatencionales afectan a la alteración en medidas involucradas en procesos cognitivos más tardíos, y tal y como se describe en el apartado de resultados, llevamos a cabo en primer lugar correlaciones y posteriormente regresiones, con el objetivo de determinar si dichas alteraciones son independientes o si se influyen entre sí.

En primer lugar, sí que encontramos ciertas relaciones entre las distintas medidas del presente estudio. Las medidas de IPP a 30, 60 y 120 ms correlacionaban con el filtrado sensorial N1, con el componente P3 temprano y tardío, y con las subescalas de la MCCB de WMS-III, TMT, y BACS-SC. El filtrado sensorial de N1 y P2 correlacionaba con el componente P3 temprano y con la prueba de la BACS-SC de la MCCB. Finalmente, y en relación con los componentes del paradigma oddball de tres estímulos para P3, encontramos correlaciones con P2 y las pruebas de BVMT-R y Fluencia, P3 temprano y BVMT-R, y Laberintos, y entre P3 tardío y HVLT-R, WMS-III, BVMT-R, y Laberintos. Por lo tanto, la presencia de estas correlaciones sí que indica la existencia de ciertas relaciones entre las medidas utilizadas en el presente trabajo de investigación para el estudio de las alteraciones cognitivas en pacientes con PEP. Sin embargo, el hecho de que estas medidas se relacionen entre sí tampoco podría ser un resultado concluyente, ya que a pesar de que existan correlaciones, éstas podrían estar arrojando únicamente información sobre relaciones espúreas entre sí, sin reflejar la verdadera relación del constructo subyacente a tales asociaciones. Por lo tanto, a pesar de haber obtenido estos resultados, nos vimos en la necesidad de llevar a cabo un análisis más exhaustivo y profundo con el objetivo de determinar hasta qué punto las alteraciones en los distintos niveles del funcionamiento cognitivo pueden llegar a predecir o explicar la aparición de alteraciones en otros niveles. Así, los resultados de las regresiones indicaron que la IPP a 30ms explicaba la aparición de disminuciones en la amplitud del estímulo distractor en el componente P3 temprano. A su vez, las alteraciones de filtrado sensorial en N1 suponían la existencia de disminuciones en la amplitud del estímulo estándar del componente P3 temprano, así como las alteraciones en el filtrado sensorial de P2 llegaron a explicar la disminución de amplitud del estímulo distractor y estándar del componente P3 temprano, y la disminución del estímulo estándar del componente P3 tardío. Por último, la disminución del componente P2 explicaba el déficit en la prueba de Fluencia de la MCCB. La figura 14 recoge las regresiones entre las diferentes medidas psicofisiológicas y neuropsicológicas.

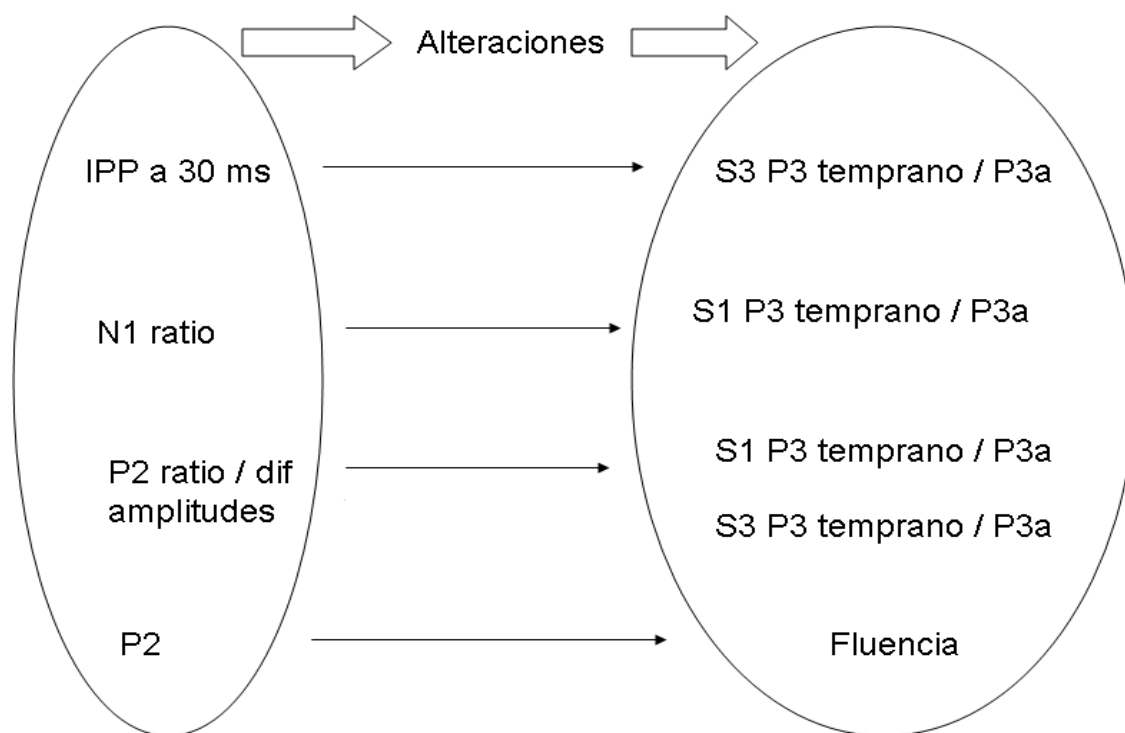


Figura 14. Regresiones significativas entre las diferentes medidas en pacientes con PEP

De este modo, sí que podemos llegar a concluir que la existencia de alteraciones en los niveles más tempranos de la atención como la IPP, o el paradigma de filtrado sensorial de N1 y P2 puede llegar a explicar la aparición de déficits en niveles más posteriores del procesamiento cognitivo. Así, podemos llegar a caracterizar y definir detalladamente cuáles son, en primer lugar, los déficits más destacados e importantes en las fases más iniciales de la esquizofrenia, y en segundo lugar, hasta qué punto dichos déficits determinan la existencia de deterioro en niveles cognitivos más superiores. De hecho, en la mayoría de las ocasiones, y tal y como sucede en otras patologías, los pacientes suelen aquejar de déficits en funciones cognitivas más notorias, como la memoria, ya que suele ser un problema más fácil de percibir. Sin embargo, la mayoría de las veces estos problemas vienen provocados por alteraciones en niveles cognitivos más primarios y automáticos, pero que sin embargo son más difíciles de detectar. En nuestro caso, sí que comprobamos cómo desde las fases más pre-automáticas de la atención como es la IPP a 30 ms, las alteraciones a estos niveles llegan a predecir las alteraciones en niveles más posteriores de la atención. Si bien el análisis estadístico de regresiones nos indica la existencia de ciertas predicciones entre unas medidas y otras, en esta discusión nos vamos a centrar en las más relevantes de cara a la investigación de las

alteraciones cognitivas en esquizofrenia, y por lo tanto las más destacadas para la conclusión final de los resultados obtenidos en el presente estudio.

En primer lugar, encontramos que el déficit en la IPP a 30ms está involucrado en la aparición de alteraciones en el componente P3 temprano. Las alteraciones en la IPP a 30ms indican la existencia de déficits en los niveles más automáticos y preatencionales, mientras que el déficit en el componente P3 temprano sugiere alteración en la redirección de la atención. De este modo, estas alteraciones en la focalización de la atención vienen provocadas por los déficits en las fases más primarias de la atención, que incluso pueden llegar a considerarse perceptivas. Parece además que habría una conexión entre las estructuras más primarias que gobiernan el funcionamiento de la IPP con las áreas fronto-centrales del cerebro (Silva y Slachevsky, 2005).

En segundo lugar, los déficits en el filtrado sensorial del componente P2 influyen en la aparición de alteraciones en el componente P3 temprano. Así, en este caso otra medida del filtrado sensorial, pero más relacionada con la asignación de los recursos atencionales es capaz de explicar los déficits en la reorientación de la atención. Estas dos medidas estarían midiendo aspectos de la atención muy similares, es decir la focalización de la atención y la asignación de dichos recursos atencionales. Sin embargo, el filtrado sensorial de P2 se lleva a cabo en una fase ligeramente más temprana que la aparición del componente P3 temprano, por lo que a las alteraciones en el primero les sigue un déficit en el segundo proceso.

Finalmente, los déficits en el componente P2 en el paradigma oddball de P3 determinan la existencia de alteraciones en la prueba de Fluencia de la MCCB. Este componente P2 está relacionado con el proceso de clasificación estimular, y nuestros resultados indican que las alteraciones a este nivel conllevan la aparición de déficit en la velocidad de procesamiento y acceso a la información categorial, medida mediante la prueba de Fluencia de la MCCB. De este modo, observamos cómo las principales alteraciones en los pacientes con esquizofrenia en las fases más iniciales de la enfermedad se encuentran principalmente en el dominio cognitivo de la atención y velocidad de procesamiento. De hecho, dichas alteraciones se encuentran desde las fases más pre-automáticas, hasta los niveles más tardíos de la atención.

Una definición interesante de atención sería la siguiente: “la atención es un mecanismo implicado directamente en la activación y el funcionamiento de los procesos y/u operaciones de selección, distribución y mantenimiento de la actividad psicológica”

(Sturm y cols., 1997). Por lo tanto, la atención sería el proceso a través del que se da más valor a una respuesta perceptiva y permite la obtención de más información de los estímulos que la producen. Un modelo explicativo de la atención que apoya los resultados obtenidos en el presente estudio sería el Modelo integrado del procesamiento de la información (Öhman, 1979). Desde este modelo se diferencia entre: a) los procesos preatentivos, que son relativamente automáticos; y b) el procesamiento de estímulos más avanzados, que serían procesos selectivos y de búsqueda limitada. En este caso, la respuesta de orientación se elicitaría cuando el proceso preatentivo no puede emparejar la memoria a corto plazo con el estímulo entrante. Este estímulo es atendido en el canal central cuando no se logra el emparejamiento con la memoria a corto plazo o cuando se asocia a una representación relevante o significativa. En el caso de que no haya emparejamiento con la memoria a corto plazo, se realizará una búsqueda en las representaciones de la memoria a largo plazo, mientras que si sí que hay emparejamiento con la memoria a corto plazo, se lleva a cabo un proceso de recuperación de la información de la memoria a largo plazo.

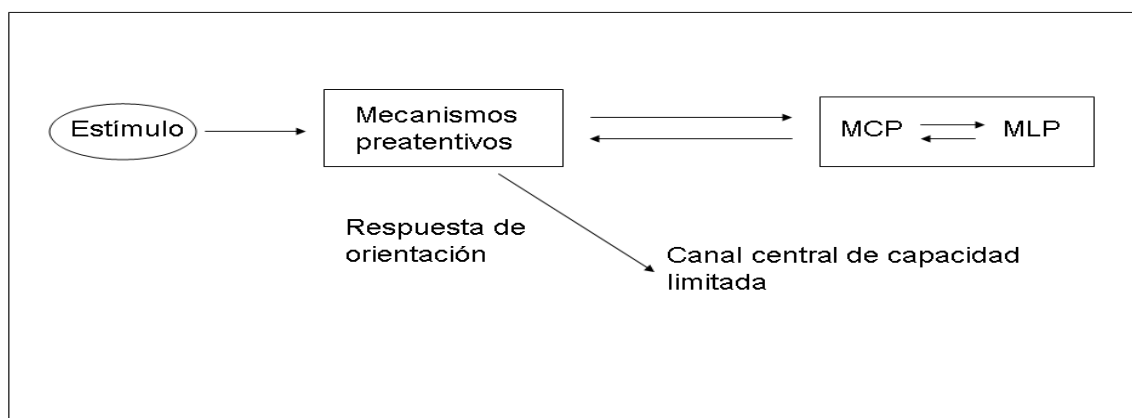


Figura 15. Modelo integrado del procesamiento de la información

Así, Öhman distingue entre mecanismos de procesamiento automático y de procesamiento controlado, y compara el foco atencional con la imagen del foco de luz de una linterna (Öhman y cols., 2000): sólo vemos la parte de la habitación que está enfocada por la linterna, pero, aunque el resto de la habitación esté a oscuras, no estamos completamente perdidos porque tenemos un conocimiento más o menos explícito sobre cómo suelen estar ordenados los muebles en las distintas habitaciones. Desde el punto de vista de este autor el reflejo de orientación es el más complejo y específico de los reflejos defensivos descritos por Graham (Graham, 1992), así como el que parece ser

más sensible al significado del estímulo de un modo mucho más complejo. El reflejo de orientación estaría caracterizado por respuestas de la conductancia de la piel, por deceleraciones cardíacas breves y por una habituación rápida ante la estimulación repetida, y según este autor éste tendría un papel clave en la transferencia de información entre los niveles de procesamiento preatencional y el consciente. Así, lo que propone es un modelo de procesamiento cuyo postulado básico es que el reflejo de orientación indica la selección del estímulo potencialmente amenazante para ser procesado en un canal con recursos cognitivos limitados (Öhman y cols., 2000), y en este sentido el reflejo de orientación adquiere el estatus de “puerta a la consciencia”. El modelo establece una distinción entre procesamiento de información automático y controlado. El procesamiento de información automático es rápido, sin esfuerzo, holístico, paralelo, no consciente e independiente de los recursos cognitivos y de las intenciones; y el procesamiento de información controlado es lento, con esfuerzo, detallado, secuencial, a menudo consciente, dependiente de los recursos y gobernado por las intenciones. Desde este modelo se asume que hay mecanismos preatencionales que procesan el estímulo automáticamente en relación con el contenido de la memoria a corto plazo, y cuando se encuentra un estímulo significativo o un estímulo que no se iguala con la información de la memoria a corto plazo, el canal central que trabaja bajo un modo de procesamiento controlado tiene que tomar el mando del procesamiento. Es decir, cuando los mecanismos de procesamiento automático detectan estímulos de relevancia emocional durante un primer análisis preliminar y superficial del entorno, dejan paso a los mecanismos de procesamiento controlado, y tiene lugar un análisis adicional de la información. Se asume también que la llamada a los recursos y el reflejo de orientación asociado tienen un origen preatencional (Öhman, 2000). En particular, se propone la existencia de mecanismos que localizan automáticamente los estímulos significativos de los alrededores por medio de sistemas perceptivos de procesamiento en paralelo que se focalizan en la información crítica del ambiente basándose en análisis de características superficiales. El foco atencional entraría en juego después de este primer análisis preatencional del estímulo. Por lo tanto, siguiendo este modelo, los déficits en el primer procesamiento automático y perceptivo, que estaría en nuestro caso caracterizado por la IPP a 30ms, determinarían a su vez la respuesta de orientación, medida con el estímulo distractor del componente P3 temprano. Asimismo, las alteraciones en el foco atencional inicial medido mediante el ratio P2 de filtrado sensorial determinarían también las dificultades en la respuesta de orientación, determinado por el estímulo distractor del

componente P3 temprano. Por último, los déficits en la respuesta de orientación medida por el componente P2 del paradigma oddball de P3, determinarían la existencia de alteraciones en el procesamiento de estímulos más avanzado, que en nuestro caso vendría definido por el número de palabras en la prueba de Fluencia. Por lo tanto, este modelo explicativo nos resulta de gran utilidad de cara a entender el comportamiento en el funcionamiento cognitivo en nuestra muestra de pacientes, así como las relaciones y las influencias que hemos encontrado desde los déficits más preatencionales hasta niveles más elevados del procesamiento de la información. Desde esta perspectiva consideramos que los déficits en las fases de la atención prácticamente automáticas, que incluso podrían considerarse perceptivas, llegan a explicar la aparición de alteraciones en niveles más posteriores como el reflejo de orientación, la clasificación estimular, o el procesamiento de estímulos más avanzado.

A pesar de la gran variedad de estudios que sugieren la existencia de alteraciones en esquizofrenia en prácticamente la totalidad de los dominios cognitivos estudiados, es importante ser cautos en dichas afirmaciones. Muchas son las razones que pueden llegar a explicar el hecho de que no haya un consenso sobre cuáles son las pruebas y por lo tanto las medidas más fiables del deterioro cognitivo en esquizofrenia. Una de dichas razones es que en muchas investigaciones, las muestras de pacientes con esquizofrenia resultan muy heterogéneas. De hecho, la definición de esquizofrenia es un concepto muy amplio que engloba a un extenso grupo de pacientes con muchas diferencias entre sí, lo que hace difícil y dudoso encontrar un deterioro común para todos. Por esta razón, en el presente estudio utilizamos una muestra de pacientes diagnosticados de PEP, con el fin de estudiar una muestra de pacientes lo más homogénea posible. Si bien sí que encontramos una gran variedad de alteraciones cognitivas en el grupo de pacientes, una vez que fuimos profundizando en el análisis estadístico, finalmente encontramos que las alteraciones más destacadas, y por lo tanto más fiables, se encuentran en el dominio cognitivo de la atención. Asimismo, es importante resaltar que las alteraciones a nivel atencional aparecen ya desde los niveles más preautomáticos. De hecho, dichos déficits llegan a predecir la existencia de alteraciones en la reorientación de la atención, donde sí que se implican las áreas cerebrales más frontales. Es interesante resaltar que con una prueba tan sencilla, poco invasiva, y rápida como es la IPP a 30ms, podemos llegar a encontrar alteraciones en los pacientes con esquizofrenia, que incluso predicen déficits en niveles atencionales más tardíos. Otro dato de interés encontrado en el presente

estudio es el hecho de que las alteraciones en P2 predicen la existencia de alteraciones en niveles más posteriores de la velocidad de procesamiento, como es la prueba de Fluencia de la MCCB. En el presente estudio, nosotros realizamos un análisis detallado sobre los diferentes componentes que aparecen en el paradigma oddball para elicitar P3, diferenciando claramente entre N1 (entre 90 y 120 ms), MMN (entre 140 y 180 ms), P2 (entre 180 y 240 ms), P3 temprano (entre 250 y 350 ms) y P3 tardío (entre 350 y 450 ms). En contra de lo que hubiésemos hipotetizado siguiendo lo que describe la literatura, el único componente que predijo en nuestro estudio la existencia de alteraciones en niveles atencionales más tardíos fue el componente P2. De este modo, estos resultados apoyan la importancia de estudiar el componente P2 como medida psicofisiológica relevante de cara a examinar las alteraciones en velocidad de procesamiento en pacientes con esquizofrenia. Asimismo, el componente P2 ha sido estudiado en el paradigma de filtrado sensorial de doble click, además de P50 y N1. De hecho, fue también el componente P2 el que explicaba la existencia de alteraciones posteriores en la reorientación de la atención medido por el estímulo distractor del componente P3 temprano. Otro hallazgo interesante que encontramos en el presente estudio sería la no existencia de relaciones entre las dos medidas que más extensamente se han empleado para medir la capacidad de filtrado sensorial en esquizofrenia, es decir, entre IPP y P50. Así, estos resultados sugerirían que si bien ambas pruebas son válidas para valorar las alteraciones a este nivel, los mecanismos subyacentes a ambas serían diferentes, y por lo tanto estarían midiendo aspectos distintos del filtrado y la inhibición.

5.6. LIMITACIONES DEL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

En el presente trabajo de investigación nos encontramos con ciertas limitaciones, que paso a describir a continuación. Sin embargo, y a pesar de que dichas limitaciones existiesen, intentamos en todo momento reducir al máximo las posibles interferencias causadas por las mismas.

En primer lugar, la principal limitación con que nos encontramos fue el montaje *per se* del paradigma de PRE, que se usó tanto para obtener los componentes del filtrado sensorial, como los componentes del paradigma oddball de tres estímulos de P3. Por problemas relacionados con la configuración en sí misma del amplificador que teníamos, y por limitaciones técnicas, tuvimos que utilizar el electrodo Cz como referencia a la hora de hacer el registro. Cz es el electrodo que más se emplea para

estudiar las amplitudes de los componentes que aparecen en ambos paradigmas de PRE, pero por razones técnicas como ya he mencionado, nos vimos en la necesidad de anular dicho electrodo y usarlo de referencia para el resto de electrodos. Éramos conscientes de los problemas que esto podría ocasionar para el posterior análisis de nuestros componentes, y por ello, *offline* re-referenciamos todos los electrodos al promedio de los electrodos O1 y O2. De este modo, intentamos eliminar al máximo la interferencia provocada por utilizar Cz como referencia.

En segundo lugar, la batería neuropsicológica que utilizamos en este trabajo de investigación fue la MCCB. La principal razón por la que nos decantamos por utilizar dicha batería fue que ésta es la más utilizada para el estudio específico en esquizofrenia, y es la batería que más se usa en las investigaciones más recientes a nivel internacional. Sin embargo, todavía no existen baremos normativos para población española de la MCCB, a pesar de que recientemente se ha publicado la estandarización para muestra española (Rodríguez-Jiménez y cols., 2012), y por lo tanto esto podría llegar a ser un problema de cara a interpretar las puntuaciones en nuestra muestra concreta de pacientes. Con el objetivo de reducir al máximo dicha limitación, utilizamos únicamente las puntuaciones directas de cada prueba y las comparamos con las puntuaciones directas obtenidas por controles sanos pareados por sexo y edad. De este modo, y al comparar a nuestros pacientes con los controles en las mismas pruebas, nos aseguramos que las puntuaciones serían en efecto fiables. Además, la muestra de controles fue seleccionada teniendo en cuenta la edad, el sexo y los años de escolarización, para equipararlos con los pacientes.

En tercer lugar, el paradigma de IPP que utilizamos para este estudio era un paradigma pasivo. En otros estudios se ha usado la IPP activa, y algunos autores defienden que los resultados obtenidos usando uno u otro paradigma son diferentes (Kedzior y Martin-Iverson, 2007). En nuestro caso decidimos optar por la IPP pasiva, siguiendo la línea de trabajo de nuestro grupo de investigación, que en los últimos años ha obtenido alteraciones en la IPP en diferentes patologías, como esquizofrenia crónica (Jurado-Barba y cols., 2011; Martínez-Gras y cols., 2009), pacientes dependientes del alcohol (Marín y cols., 2012), o pacientes con Parkinson (Molina y cols., 2013), entre otros. Además, éste es también el procedimiento que otros autores han venido usando a lo largo de los años (Ludewig y cols., 2003; Ziermans y cols., 2011). Por lo tanto, las

disminuciones en la IPP a 30 y 60 ms encontradas en nuestro grupo de PEP pueden considerarse datos válidos del déficit en filtrado sensorial en esquizofrenia.

En cuarto lugar, todos nuestros pacientes con PEP estaban tomando medicación antipsicótica en el momento de las evaluaciones. Si bien los antipsicóticos pueden llegar a alterar el funcionamiento en la IPP, los PRE y las medidas neuropsicológicas, era la primera vez para todos nuestros pacientes que estaban bajo fármacos antipsicóticos, y la duración de dicho tratamiento era inferior a los 2 meses. Además, ninguno de nuestros pacientes estaba bajo la medicación de antipsicóticos típicos, que son los que más alteraciones cognitivas producen, sino que todos los antipsicóticos eran atípicos. De hecho, existe evidencia acerca de la mejora en el funcionamiento en medidas neuropsicológicas y neurofisiológicas en pacientes con esquizofrenia usando este tipo de fármacos. Por último, pero no por ello menos importante, dado que nuestros pacientes venían derivados por el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre y todos ellos habían sufrido un PEP, el tratamiento mediante antipsicóticos era totalmente obligatorio.

Por último, un número importante de los sujetos en la muestra de pacientes con PEP presentaba historia de abuso de sustancias, principalmente tabaco y cannabis. Existe evidencia acerca de los efectos que dichas sustancias tienen sobre el funcionamiento cognitivo (Cadenhead, 2011; Kumari y cols., 2001), y más concretamente en las medidas usadas en el presente estudio, como la IPP, los PRE y las pruebas neuropsicológicas. Si bien podríamos haber dividido la muestra de pacientes en dos grupos, en función de la historia o no de abuso de sustancias, no hicimos dicha distinción principalmente por dos razones: en primer lugar, la muestra final de pacientes se compuso de 38 pacientes, y si dividíamos a este grupo en función del consumo de sustancias, nos quedaría que en cannabis 22 pacientes serían consumidores y 16 no consumidores, mientras que para tabaco, sólo 9 pacientes no serían fumadores, frente a 29 que sí que lo serían. De este modo, las muestras que obtendríamos serían relativamente pequeñas para poder aportar datos relevantes, y hubiésemos necesitado un número mayor de sujetos. En segundo lugar, el objetivo principal del presente trabajo de investigación no era estudiar las alteraciones cognitivas en función de la historia de abuso de sustancias en pacientes con PEP, sino que era describir a nuestro grupo de pacientes con PEP en medidas neuropsicológicas y psicofisiológicas, independientemente de la existencia de abuso de sustancias. De hecho, el porcentaje de

sujetos que son consumidores de algún tipo de sustancia, como cannabis o tabaco en pacientes con esquizofrenia es considerablemente superior a la población normal (Loberg y Hugdahl, 2009). Por lo tanto, los porcentajes que aparecen en nuestra muestra de pacientes con PEP son representativos de la incidencia de abuso de sustancias que se encuentra en estos pacientes. Además, el área que abarca el Hospital Universitario 12 de Octubre se trata de un entorno con un nivel socio-cultural medio-bajo, donde el abuso de este tipo de sustancias es superior al que se encuentra en otras áreas de Madrid, y así los pacientes derivados por el servicio de Psiquiatría para el presente estudio mostraban un consumo elevado de estas sustancias.

5.7.IMPLICACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación conllevan una serie de implicaciones a tener en cuenta, tanto en el ámbito de la evaluación como de la rehabilitación cognitiva en esquizofrenia:

1. En primer lugar, los resultados obtenidos en este estudio indican la importancia de las alteraciones en atención desde las fases más iniciales de la enfermedad. De hecho, estas alteraciones pueden ser las que estén provocando problemas en el funcionamiento social, en el rendimiento académico o en el desempeño laboral en estos pacientes. Una evaluación orientada a detectar la existencia de déficits atencionales en los distintos estadios del continuo de la atención es necesaria, con el fin de trabajar posteriormente en la mejora de dichos déficits. En muchas ocasiones, los investigadores llevamos a cabo evaluaciones de varias horas de duración, e incluso días, con el fin de evaluar a los pacientes en un ámbito excesivamente amplio de funciones cognitivas. Sin embargo, en muchas ocasiones podemos llegarnos a olvidar del objetivo específico de la evaluación, e incluso del cansancio que puede ocasionar en estos pacientes exámenes tan largos. Así, muchas veces el efecto del cansancio podrá estar afectando también en los resultados de las pruebas, y finalmente nos encontramos con que algunos pacientes deciden no volver a las posteriores evaluaciones. Por lo tanto, es necesario hacer un esfuerzo por acortar la longitud y duración de las pruebas al máximo, siempre y cuando consideremos que el objetivo de la evaluación está cumplido. Nuestros resultados sugieren que las alteraciones en las fases más preatencionales son las que están provocando déficits en niveles posteriores. Por lo tanto, la evaluación con la prueba de la IPP nos aporta

una información clave en los pacientes con PEP. Además, no es una prueba invasiva, y en un tiempo que no supera los 15 minutos, podemos obtener información fiable sobre el filtrado sensorial en estos pacientes, que claramente se encuentra alterado. Además, y en cuanto a la evaluación neuropsicológica, en los casos en los que se quiera obtener una medida cognitiva en un tiempo breve, se podría optar por utilizar exclusivamente las pruebas de la MCCB que evalúan atención y velocidad de procesamiento, y de este modo se podría registrar el deterioro cognitivo más característico de estos pacientes.

2. En segundo lugar, nuestros resultados muestran cómo desde las fases más iniciales de la enfermedad, y en pacientes jóvenes, existen alteraciones en el funcionamiento cognitivo. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes son menores de 30 años, y por lo tanto les queda todo un futuro en el que poder funcionar social, personal y laboralmente. Así, una detección temprana de estas alteraciones cognitivas podrá aumentar la posibilidad de que estos pacientes puedan reincorporarse satisfactoriamente en la sociedad. Si bien estos déficits son sutiles, y en muchas ocasiones pasan desapercibidos, con la evolución de la enfermedad y con el paso del tiempo pueden llegar a convertirse en incapacitantes. Por lo tanto, sería de gran importancia que en los protocolos de evaluación que se realizan en las unidades de hospitalización y en los centros de salud mental, se incluyese un apartado donde se realizase una evaluación del funcionamiento de estos pacientes a nivel preatencional y atencional.
3. En tercer lugar, dada la importancia de los déficits atencionales aquí descritos, en los programas de rehabilitación cognitiva que se realiza en estos pacientes habría que hacer un especial énfasis en la rehabilitación a estos niveles más preatencionales. En muchos grupos que trabajan la rehabilitación cognitiva en esquizofrenia se utilizan programas procedentes de otras patologías, como serían los programas de memoria en pacientes con demencia, y se aplican directamente en estos pacientes, independientemente de las alteraciones cognitivas más específicas que estos presenten. De este modo, los objetivos que se conseguirán y por lo tanto la mejora cognitiva final no será la misma que si se hubiese empleado un programa *ad-hoc* para dicho grupo. Es importante por lo tanto continuar diseñando programas de rehabilitación cognitiva donde las capacidades atencionales sean las que adquieran

un papel principal, tal y como ya se hace con programas específicos para la rehabilitación cognitiva en esquizofrenia, como el REHACOP (Ojeda y cols., 2012).

4. Finalmente, otra implicación de los presentes resultados hace referencia a la industria farmacéutica. Los pacientes con esquizofrenia, una vez que han sido diagnosticados, en la mayoría de las ocasiones permanecen con la medicación durante varios años, o incluso ésta se vuelve crónica. Si bien los efectos de la medicación ayudan a la mejora o supresión de la sintomatología psicótica, existen efectos secundarios negativos, y muchos de ellos interfieren negativamente en el funcionamiento cognitivo. Por lo tanto, las líneas futuras en la investigación de nuevos antipsicóticos deberían orientarse hacia la creación de fármacos que mejoren la atención en esquizofrenia.

5.8. PUNTOS FUERTES DEL PRESENTE ESTUDIO

El presente estudio tiene una serie de puntos fuertes que resulta interesante destacar:

1. En primer lugar, con el objetivo de estudiar las alteraciones cognitivas en esquizofrenia, escogimos una muestra de pacientes diagnosticados de PEP de esquizofrenia. En la investigación de la cognición en esquizofrenia a lo largo de los años se han utilizado muestras de pacientes muy heterogéneas, y ésta es una de las principales razones por las que en muchas ocasiones se encuentran resultados poco coherentes entre sí. En los últimos años, la idea de homogeneizar cada vez más a los grupos de pacientes con esquizofrenia ha cobrado más fuerza, y ha permitido obtener resultados más fiables y representativos de la enfermedad en sí misma. Así, los resultados que se presentan en este estudio proceden de una muestra homogénea de pacientes jóvenes tras haber sufrido todos ellos un primer episodio psicótico, y por lo tanto consideramos que nuestros hallazgos pueden llegar a ser más representativos de los pacientes con esquizofrenia en general.
2. En segundo lugar, los déficits en el funcionamiento cognitivo en nuestro grupo de pacientes se examinan desde diferentes perspectivas, con la intención de obtener un conocimiento más amplio y profundo acerca de las alteraciones más destacadas en estos pacientes. Así, elegimos las medidas que más se han estudiado en las últimas décadas como posibles marcadores para la vulnerabilidad a la esquizofrenia. El aspecto más importante a destacar aquí es que nuestro objetivo fue más allá de describir únicamente qué aparece alterado en esquizofrenia, sino que examinamos

hasta qué punto las alteraciones en los diferentes niveles se relacionan e influyen entre sí. Muchas veces creemos que el funcionamiento cognitivo es independiente entre sí, pero cada vez hay más evidencia que apoya la importancia de estudiar el funcionamiento cognitivo en su conjunto, analizando la posible interdependencia e interacción entre los distintos niveles cognitivos. En este caso, nuestro interés se centró en analizar estas interacciones e interdependencia entre medidas de carácter neuropsicológico y psicofisiológico.

3. Tras realizar el análisis estadístico de regresiones simples obtuvimos que en efecto, las alteraciones en los niveles más preautomáticos de la atención explican la aparición de alteraciones en procesos atencionales más tardíos. Así, el Modelo integrado del procesamiento de la información propuesto por Öhmann es capaz de explicar estos resultados. De este modo, los déficits preatencionales afectan a su vez en la respuesta de orientación, y ésta a su vez en la asignación de recursos atencionales y en la categorización estimular. Los déficits atencionales encontrados en nuestro grupo de pacientes no serían independientes entre sí, sino que existiría cierta interdependencia entre ellos. Este punto resulta de especial importancia en el ámbito de la rehabilitación cognitiva. Siguiendo esta perspectiva, el terapeuta tendría que trabajar atendiendo a los déficits en atención comenzando desde las fases más iniciales de la misma, incluso desde las fases perceptivas. Una vez que el funcionamiento a estas fases tan iniciales se fuese mejorando, el esfuerzo debería orientarse a la focalización y reorientación de la atención, y finalmente a la categorización estimular.

5.9. LÍNEAS DE ESTUDIO PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Tras haber obtenido los resultados que se describen en el presente estudio, las futuras líneas de investigación que consideramos importantes, de cara a estudiar en mayor profundidad el funcionamiento cognitivo en esquizofrenia, serían las siguientes:

1. Seguimiento: en el presente estudio únicamente nos hemos centrado en estudiar las alteraciones neuropsicológicas y psicofisiológicas, así como su interacción, en pacientes con PEP en el momento en que han sufrido su primer episodio de psicosis. Si bien hemos encontrado resultados interesantes y novedosos al respecto, otro aspecto muy interesante sería seguir la evolución de estos pacientes con el paso del tiempo, y examinar si los déficits encontrados en la fase inicial se mantienen

estables, si remiten con el tratamiento terapéutico, o si el deterioro aumenta a medida que evoluciona la enfermedad. De hecho, dichas evaluaciones de seguimiento, al año de la evaluación inicial, ya las hemos iniciado, y nuestro objetivo en un futuro próximo será analizar las diferencias en las medidas neurofisiológicas y neuropsicológicas una vez que el paciente se ha estabilizado. Además, los equipos de trabajo que estudian el funcionamiento cognitivo en este tipo de pacientes deberían realizar el esfuerzo de llevar a cabo un seguimiento de estas muestras, con evaluaciones en diferentes momentos de la enfermedad, con el fin de conseguir mayor conocimiento sobre la evolución de esta enfermedad.

2. Abuso de sustancias: tal y como aparece descrito en la sección de limitaciones, el abuso de sustancias como tabaco y cannabis está muy extendido en los pacientes con esquizofrenia, y de hecho esto se ve claramente reflejado en nuestra muestra específica de PEP. Si bien en el presente estudio hemos estudiado al grupo en su conjunto, uno de nuestros intereses actuales es también describir las alteraciones cognitivas en las distintas medidas neuropsicológicas y psicofisiológicas en pacientes con PEP, en función de la historia de abuso de sustancias. Recientemente nuestro equipo de trabajo publicó un artículo sobre los efectos del consumo de tabaco en esquizofrenia en IPP y en medidas neuropsicológicas (Jurado-Barba y cols., 2011), y en la actualidad se ha publicado recientemente un artículo en el que se estudian las alteraciones en IPP en pacientes con PEP en función de la historia de consumo de cannabis (Morales-Muñoz y cols., 2013). Así, la línea de investigación para futuras publicaciones en pacientes con esquizofrenia debería ir también orientada a analizar la influencia que ejerce el abuso de sustancias en el funcionamiento cognitivo en estos pacientes.
3. Genética: en el presente estudio únicamente nos hemos centrado en las medidas de carácter más cognitivo, ya que es el ámbito de especialización de nuestro equipo de trabajo. Sin embargo, otros autores se han centrado en estudiar las alteraciones genéticas que pueden ser consideradas también como marcadores genéticos de la esquizofrenia (Hoenicka y cols., 2010; Martínez-Gras y cols., 2011). Sin embargo, dicho examen iba más allá del objeto de estudio inicial propuesto, y por lo tanto es un aspecto que no incluimos para el análisis de los datos. Sin embargo, éste es un aspecto a tener en cuenta en evaluaciones futuras, de cara a tener un conocimiento más fiable y exhaustivo de nuestra muestra de pacientes, ya que no hay que olvidar

la gran importancia que tiene la carga genética en las enfermedades mentales, y especialmente en esquizofrenia.

4. Familiares de primer grado: éste es un aspecto muy relacionado con el punto anterior. Se sabe que los hijos de pacientes con esquizofrenia tienen una mayor predisposición a desarrollar dicha enfermedad, dada la carga genética que existe (Gupta y Kulhara, 2010). Si bien éste es un aspecto con bastante evidencia al respecto, todavía se necesita más investigación acerca de las alteraciones cognitivas en los familiares de los pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, uno de nuestros objetivos futuros será también llevar a cabo las mismas evaluaciones neuropsicológicas y psicofisiológicas con los hermanos y los progenitores de nuestros pacientes con PEP. Éste debería ser también un aspecto a incluir por parte de otros equipos de trabajo dentro de este campo.
5. Nuevos paradigmas enfocados en la atención: uno de los resultados más relevantes del presente estudio fue la importancia de las alteraciones en atención en los pacientes con PEP. Por lo tanto, un interés futuro será la evaluación aún más exhaustiva de los déficits atencionales en estos pacientes. Tal y como mencionamos en el apartado de limitaciones en relación con el paradigma de IPP usado en este estudio, éste era pasivo. Así, un cambio interesante a incluir en esta evaluación sería utilizar un paradigma activo de IPP, con el objetivo de estudiar los efectos de la atención en la IPP, y ver si esto estaría también alterado en los pacientes con PEP.

6. CONCLUSIONES FINALES

1. Déficits cognitivos en pruebas neuropsicológicas en PEP

Las alteraciones a nivel cognitivo medidas mediante pruebas neuropsicológicas se observan en una amplia gama de dominios cognitivos en nuestra muestra de pacientes en comparación con los sujetos controles sanos, por lo que se puede sugerir la existencia de deterioro generalizado, más que específico. Sin embargo, los déficits más marcados se encuentran en las áreas de velocidad de procesamiento y de atención. Por lo tanto, desde el punto de vista neuropsicológico, éstas serían las alteraciones más relevantes e incapacitantes en las fases más iniciales de la esquizofrenia.

2. Déficits en inhibición prepulso en PEP

Las alteraciones en la inhibición prepulso aparecen en los pacientes con PEP en las fases más iniciales del filtrado sensorial, lo que sugiere alteraciones en los niveles más automáticos y preatencionales, mientras que en los estadios más tardíos del filtrado sensorial medido mediante la IPP no aparecen todavía alteraciones en nuestra muestra de pacientes. Además, tampoco encontramos deterioro en la habituación de la IPP, en consonancia con lo encontrado en estudios previos con muestras similares a nuestros pacientes.

3. Déficits en los componentes de PRE del paradigma oddball P3 de tres estímulos

Los componentes más tempranos P1, MMN y N1 no se encuentran alterados en las fases más iniciales de la esquizofrenia, siendo en los componentes endógenos P2 y P3 donde aparece ya el deterioro. De este modo, en el inicio de la esquizofrenia, los componentes más automáticos y preatencionales se encuentran todavía preservados, mientras que cuando los recursos atencionales adquieren un papel más importante es cuando se observa el déficit en estos pacientes.

4. Déficits en componentes del paradigma doble click para filtrado sensorial

Los pacientes con PEP no mostraron alteraciones en el componente P50. Sin embargo, sí que aparecieron déficits en el filtrado sensorial medido mediante los componentes N1 y P2. Por lo tanto, parece ser que los déficits en el filtrado sensorial de los PRE aparecen en esquizofrenia en las fases más posteriores, estando preservado la capacidad de filtrado más automática.

5. Interdependencia entre déficits en PEP

En los pacientes con PEP, los déficits en las fases más iniciales y automáticas de la atención llegan a explicar la aparición de alteraciones en las fases más posteriores del proceso atencional. Así, estos resultados sugieren la importancia de considerar los déficits en las fases más preatencionales, de cara a poder llegar a explicar el deterioro que se observa en estadios más tardíos. Además, no encontramos relación entre las dos medidas más utilizadas para evaluar el filtrado sensorial en esquizofrenia: IPP y P50, porque si bien ambas son medidas útiles de inhibición y filtrado, los mecanismos neurales subyacentes a ambas pruebas parecen ser diferentes e independientes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35-43.
- Addington, J., van Mastrigt, S., & Addington, D. (2003). Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62(1-2), 23-30.
- AES. (1994). Guidelines for standard electrode position nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 11, 111-113.
- Aggernaes, B., Glenthøj, B. Y., Ebdrup, B. H., Rasmussen, H., Lublin, H., & Oranje, B. (2010). Sensorimotor gating and habituation in antipsychotic-naïve, first-episode schizophrenia patients before and after 6 months' treatment with quetiapine. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(10), 1383-1395.
- Ahveninen, J., Jaaskelainen, I. P., Osipova, D., Huttunen, M. O., Ilmoniemi, R. J., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Manninen, M., Pakarinen, S., Therman, S., Naatanen, R., & Cannon, T. D. (2006). Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60(6), 612-620.
- Allen, D. N., Goldstein, G., & Warnick, E. (2003). A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 56-63.
- Amminger, G. P., Resch, F., Mutschlechner, R., Friedrich, M. H., & Ernst, E. (1997). Premorbid adjustment and remission of positive symptoms in first-episode psychosis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 6(4), 212-218.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., & Ponto, L. L. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 9985-9990.
- APA. (1994). *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: The Association.
- APA. (2003). *DSM-IV-TR: Breviario: Criterios diagnósticos*. Barcelona: Masson.
- Aragüés, M., Jurado, R., Quinto, R., & Rubio, G. (2011). Laboratory paradigms of impulsivity and alcohol dependence: a review. *European Addiction Research*, 17(2), 64-71.
- Arnfred, S. M., Chen, A. C., Glenthøj, B. Y., & Hemmingsen, R. P. (2003). Normal p50 gating in unmedicated schizophrenia outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2236-2238.
- August, S. M., Kiwanuka, J. N., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2012). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophrenia Research*, 134(1), 76-82.
- August, S. M., Kiwanuka, J. N., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2012). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Clinical and cognitive correlates. *Schizophrenia Research*, 134, 76-82.
- Baldeweg, T., Klugman, A., Gruzeliér, J., & Hirsch, S. R. (2004). Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69(2-3), 203-217.

- Barceló, F., Suwazono, S., & Knight, R. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nature Neuroscience*, 3, 399-403.
- Barnes, T. R., Hutton, S. B., Chapman, M. J., Mutsatsa, S., Puri, B. K., & Joyce, E. M. (2000). West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 177, 207-211.
- Barnes, T. R., Leeson, V. C., Mutsatsa, S. H., Watt, H. C., Hutton, S. B., & Joyce, E. M. (2008). Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 193(3), 203-209.
- Bashore, T., & van der Molen, M. (1991). Discovery of P300: a tribute. *Biological Psychiatry*, 32, 155-171.
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G., & Clarke, J. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 251-264.
- Becker, H. E., Nieman, D. H., Wiltink, S., Dingemans, P. M., van de Fliert, J. R., Velthorst, E de Haan, L., van Amelsvoort, T. A., & Linszen, D. H. (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychological Medicine*, 40(10), 1599-1606.
- Belvederi Murri, M., Respino, M., Masotti, M., Innamorati, M., Mondelli, V., Pariante, C., & Amore, M. (2013). Vitamin D and psychosis: Mini meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 150(1), 235-239.
- Berger, H. (1929). Ueber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archives fur Psychiatrie Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
- Bestelmeyer, P. E. G., Phillips, L. H., Crombie, C., Benson, P., & St.Clair, D. (2009). The P300 as a possible endophenotype for schizophrenia and bipolar disorder: Evidence from twin and patient studies. *Psychiatry Research*, 169, 212-219.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *The American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Blumenthal, T. D. (1996). Inhibition of the human startle response is affected by both prepulse intensity and eliciting stimulus intensity. *Biological Psychology*, 44(2), 85-104.
- Blumenthal, T. D., & Gescheider, G. A. (1987). Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: the effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology*, 24(3), 320-327.
- Boutros, N. N., Zouridakis, G., Rustin, T., Peabody, C., & Warner, D. (1993). The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 47(3), 243-254.
- Boutros, N. N., Brockhaus-Dumke, A., Gjini, K., Vedeniapin, A., Elfakhani, M., Burroughs, S., & Keshavan, M. (2009). Sensory-gating deficit of the N100 mid-latency auditory evoked potential in medicated schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 339-346.

- Boutros, N. N., Korzyukov, O., Jansen, B., Feingold, A., & Bell, M. (2004). Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 126(3), 203-215.
- Bozikas, V. P., Andreou, C., Giannakou, M., Tonia, T., Anezoulaki, D., Karavatos, A., Fokas, K., & Kosmidis, M. H. (2005). Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 78, 225-233.
- Braff, D. L., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I., & Bali, L. (1978a). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15, 339-343.
- Braff, D. L., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I., & Bali, L. (1978b). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15(4), 339-343.
- Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Archives of General Psychiatry*, 47(2), 181-188.
- Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., & Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48(10), 891-898.
- Braff, D. L., Grillon, C., & Geyer, M. A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49(3), 206-215.
- Braff, D. L. (1999). Connecting the "dots" of brain dysfunction in schizophrenia: what does the picture look like? *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 791-793.
- Braff, D. L., Geyer, M. A., Light, G. A., Sprock, J., Perry, W., & Cadenhead, K. S. (2001). Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49, 171-178.
- Braff, D. L., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berlin)*, 156(2-3), 234-258.
- Braff, D. L., & Light, G. A. (2004). Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 174, 75-85.
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, II. (2007a). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 21-32.
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, II. (2007b). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 21-32.
- Braff, D. L., Light, G. A., & Swerdlow, N. R. (2007). Prepulse inhibition and P50 suppression are both deficient but not correlated in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 61(10), 1204-1207.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P. C., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 315-329.

- Bramon, E., McDonald, C., Croft, R. J., Landau, S., Filbey, F., Gruzelier, J. H., & Murray, R. M. (2005). Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage*, 27, 960-968.
- Braw, Y., Bloch, Y., Mendelovich, S., Ratzoni, G., Gal, G., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2008). Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 544-554.
- Brenner, C. A., Edwards, C. R., Carroll, C. A., Kieffaber, P. D., & Hetrick, W. P. (2004). P50 and acoustic startle gating are not related in healthy participants. *Psychophysiology*, 41, 702-708.
- Brockhaus-Dumke, A., Schultze-Lutter, F., Mueller, R., Tendolkar, I., Bechdolf, A., Pukrop, R., Klosterkoetter, J., & Ruhrmann, S. (2008). Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients. *Biological Psychiatry*, 64(5), 376-384.
- Brown, K. J., Gonsalvez, C. J., Harris, A. W., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 113(11), 1754-1763.
- Bryson, G. J., Silverstein, M. L., Nathan, A., & Stephen, L. (1993). Differential rate of neuropsychological dysfunction in psychiatric disorders: comparison between the Halstead-Reitan and Luria- Nebraska batteries. *Perceptual and Motor Skills*, 76(1), 305-306.
- Burdick, K. E., Goldberg, T. E., Cornblatt, B. A., Keefe, R. S., Gopin, C. B., Derosse, P., Braga, R. J., & Malhotra, A. K. (2011). The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1587-1592.
- Cadenhead, K. S., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1993). Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 150(12), 1862-1867.
- Cadenhead, K. S., Swerdlow, N. R., Shafer, K. M., Diaz, M., & Braff, D. L. (2000). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1660-1668.
- Cadenhead, K. S., Light, G. A., Shafer, K. M., & Braff, D. L. (2005). P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment. *Biological Psychiatry*, 57(12), 1504-1509.
- Cadenhead, K. S. (2011). Startle reactivity and prepulse inhibition in prodromal and early psychosis: Effects of age, antipsychotics, tobacco and cannabis in a vulnerable population. *Psychiatry Research*, 188, 208-216.
- Cannon, M., & Jones, P. (1996). Schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60, 604-613.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., & Poulton, R. (2002). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 59(5), 449-456.

- Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., . . . Davidson, M. (2003). Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia Research*, 65(2-3), 87-94.
- Clementz, B. A., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1997). P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biological Psychiatry*, 41(10), 1035-1044.
- Clementz, B. A. (1998). Psychophysiological measures of (dis)inhibition as liability indicators for schizophrenia. *Psychophysiology*, 35(6), 648-668.
- Cools, R., Brouwer, W. H., de Jong, R., & Slooff, C. (2000). Flexibility, inhibition, and planning: frontal dysfunctioning in schizophrenia. *Brain and Cognition* 43(1-3), 108-112.
- Crowley, K. E., Trinder, J., & Colrain, I. M. (2002). An examination of evoked K-complex amplitude and frequency of occurrence in the elderly. *Journal of Sleep Research*, 11(2), 129-140.
- Crowley, K. E., & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clinical Neurophysiology*, 115(4), 732-744.
- Cullum, C. M., Harris, J. G., Waldo, M. C., Smernoff, E., Madison, A., Nagamoto, H. T., Griffith, J., Adler, L. E., & Freedman, R. (1993). Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 10(2), 131-141.
- Davalos, D. B., Green, M., & Rial, M. (2002). Enhancement of Executive Functioning skills: and additional tier in the treatment of Schizophrenia. *Community Mental Health Journal*, 38(5), 403-412.
- de Bruin, N. M., van Luijtelaa, E. L., Cools, A. R., & Ellenbroek, B. A. (2001). Auditory information processing in rat genotypes with different dopaminergic properties. *Psychopharmacology (Berlin)*, 156, 352-359.
- de Wilde, O. M., Bour, L. J., Dingemans, P. M., Koelman, J. H., & Linszen, D. H. (2007). Failure to find P50 suppression deficits in young first-episode patients with schizophrenia and clinically unaffected siblings. *Schizophrenia Bulletin*, 33(6), 1319-1323.
- de Wilde, O. M., Bour, L. J., Dingemans, P. M., Koelman, J. H. T. M., Boeree, T., & Linszen, D. H. (2008). P300 deficits are present in young first-episode patients with schizophrenia and not in their healthy young siblings. *Clinical Neurophysiology*, 119, 2721-2726.
- DeLisi, L. E., Hoff, A. L., Schwartz, J. E., Shields, G. W., Halthore, S. N., Gupta, S. M., Henn, F. A., & Anand, A. K. (1991). Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 29, 159-175.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Comerchero, M., & Polich, J. (2001). Wavelet analysis of P3a and P3b. *Brain Topography*, 13, 251-267.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 532-542.

- Domjan, N., Csifcsak, G., Drotos, G., Janka, Z., & Szendi, I. (2012). Different patterns of auditory information processing deficits in chronic schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 253-259.
- Donchin, E. (1981). Surprise!....Surprise? *Psychophysiology*, 18, 493-513.
- Donchin, E., Karis, D., Bashore, T., Coles, M., & Gratton, G. (1986). Cognitive psychophysiology and human information processing. In M. Coles, E. Donchin & S. E. Porges (Eds.), *Psychophysiology: Systems, Processes, and Applications*. (pp. 244–267). New York: The Guilford Press.
- Drake, R. J., Haley, C. J., Akhtar, S., & Lewis, S. W. (2000). Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *The British of Journal Psychiatry*, 177, 511-515.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I., & Naatanen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(5), 590-604.
- Fannon, D., Tennakoon, L., Sumich, A., O'Ceallaigh, S., Doku, V., Chitnis, X., Lowe, J., Soni, W., & Sharma, T. (2000). Third ventricle enlargement and developmental delay in first-episode psychosis: preliminary findings. *The British of Journal Psychiatry*, 177, 354-359.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. A., & Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73-95.
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36, 667-682.
- Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2004). Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *Journal of Psychiatric Research*, 38(1), 37-46.
- Frangou, S. (2010). Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(79), 79.
- Franks, R. D., Adler, L. E., Waldo, M. C., Alpert, J., & Freedman, R. (1983). Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 18(9), 989-1005.
- Freedman, R., Adler, L. E., Gerhardt, G. A., Waldo, M., Baker, N., Rose, G. M., Drebing, C., Nagamoto, H., Bickford-Wimer, P., & Franks, R. (1987). Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 669-678.
- Freedman, R., Adams, C. E., Adler, L. E., Bickford, P. C., Gault, J., Harris, J. G., Nagamoto, H. T., Olincy, A., Ross, R. G., Stevens, K. E., Waldo, M., & Leonard, S. (2000). Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 58-64.
- Friedman, D. R., Simpson, G. (1994). ERP amplitude and scalp distribution to target and novel events: effects of temporal order in young, middle-age, and older adults. *Brain Research*, 2, 49-63.

- Fuerst, D. R., Gallinat, J., & Boutros, N. N. (2007). Range of sensory gating values and test-retest reliability in normal subjects. *Psychophysiology*, 44(4), 620-626.
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R. S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Libiger, J., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J. J., Peuskens, J., Hranov, L. G., & Fleischhacker, W. W. (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 104-114.
- García-Larrea, L., Lukaszewicz, A. C., & Mauguier, F. (1992). Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia*, 30(8), 723-741.
- García-Sánchez, F., Martínez-Gras, I., Rodríguez-Jiménez, R., & Rubio, G. (2011). [Prepulse inhibition of the startle response/reflex in neuropsychiatric disorders]. *Revista de Neurología*, 53(7), 422-432.
- Gehring, W. J., Coles, M. G., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1995). A brain potential manifestation of error-related processing. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Suppl*, 44, 261-272.
- Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1982). Habituation of the Blink reflex in normals and schizophrenic patients. *Psychophysiology*, 19(1), 1-6.
- Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1987). Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 643-668.
- Gold, J. M., & Harvey, P. D. (1993). Cognitive deficits in schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America*, 16(2), 295-312.
- González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Álvarez-Jiménez, M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pelayo-Teran, J. M., Pérez-Iglesias, R., & Vázquez-Barquero, J. L. (2007). Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 41(11), 968-977.
- González-Blanch, C. (2008). [Cognitive changes in response to antipsychotic medication: design and interpretation problems]. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36(4), 244-245; author reply 245-246.
- González-Blanch, C., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010). First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 18-26.
- González-Blanch, C., Pérez-Iglesias, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pardo-García, G., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2011). A digit symbol coding task as a screening instrument for cognitive impairment in first-episode psychosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(1), 48-58.
- Graham, F. K. (1974). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12, 238-248.
- Graham, F. K. (1975). Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12(3), 238-248.

- Graham, F. K. (1992). Attention. The heartbeat, the blink, and the brain. In A. Campbell, H. Haynes & R. Richardson (Eds.), *Attention and information processing in infancy and adults. Perspectives from human and animal research*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468-484.
- Green, M. F. (1993). Cognitive remediation in Schizophrenia: is it time yet? *The American Journal of Psychiatry*, 150(2), 178-187.
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research*, 72(1), 1-3.
- Grillon, C., Ameli, R., Charney, D. S., Krystal, J., & Braff, D. (1992). Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 32(10), 939-943.
- Gupta, S., Rajaprabhakaran, R., Arndt, S., Flaum, M., & Andreasen, N. C. (1995). Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 16(3), 189-197.
- Gupta, S., & Kulhara, P. (2010). What is schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(1), 21-27.
- Haas, G. L., & Sweeney, J. A. (1992). Premorbid and onset features of first episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18(3), 373-386.
- Hafner, H., an der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., & Löffler, W. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 99-113.
- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of Schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Hawkins, K. A., Addington, J., Keefe, R. S., Christensen, B., Perkins, D. O., Zipursky, R., Woods, S. W., Miller, T. J., Marquez, E., Breier, A., & McGlashan, T. H. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 67(2-3), 115-122.
- Hawkins, K. A., Keefe, R. S., Christensen, B. K., Addington, J., Woods, S. W., Callahan, J., Zipursky, R. B., Perkins, D. O., Tohen, M., Breier, A., & McGlashan, T. H. (2008). Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophrenia Research*, 105(1-3), 1-9.
- He, B., Lian, J., Spencer, K., Dien, J., & Donchin, E. (2001). A cortical potential imaging analysis of the P300 and novelty P3 components. *Human Brain Mapping*, 12, 120-130.
- Heckers, S., Goff, D., Schacter, D. L., Savage, C. R., Fischman, A. J., Alpert, N. M., & Rauch, S. L. (1999). Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1117-1123.

- Hermens, D. F., Ward, P. B., Hodge, M. A. R., Kaur, M., Naismith, S. L., & Hickie, I. B. (2010). Impaired MMN/P3a complex in first-episode psychosis: Cognitive and psychosocial associations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(6), 822-829
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68(1), 1-9.
- Hillyard, S. A., & Kutas, M. (2002). Event-related potentials and magnetic fields in the human brain. In D. Charney, J. Coyle, K. Davis & C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (pp. 427-439). Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins.
- Hink, R. F., Van Voorhis, S. T., Hillyard, S. A., & Smith, T. S. (1977). The division of attention and the human auditory evoked potential. *Neuropsychologia*, 15(4-5), 597-605.
- Ho, B. C., Alicata, D., Ward, J., Moser, D. J., O'Leary, D. S., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2003). Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(1), 142-148.
- Hoenicka, J., Garrido, E., Martinez, I., Ponce, G., Aragues, M., Rodriguez-Jimenez, R., Espana-Serrano, L., Alvira-Botero, X., Santos, J. L., Rubio, G., Jimenez-Arriero, M. A., & Palomo, T. (2010). Gender-specific COMT Val158Met polymorphism association in Spanish schizophrenic patients. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 153B(1), 79-85.
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., & Schene, A. H. (2002). Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research*, 112(1), 1-11.
- Huber, G. (1997). The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 28, 177-185.
- Ison, J. R., & Hoffman, H. S. (1983). Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychological Bulletin*, 94(1), 3-17.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271-287.
- Jeon, Y.-W., & Polich, J. (2001). P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, 104, 61-74.
- Jeon, Y.-W., & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40, 684-701.
- Jerger, K., Biggins, C., & Fein, G. (1992). P50 suppression is not affected by attentional manipulations. *Biological Psychiatry*, 31(4), 365-377.
- Jin, Y., Potkin, S. G., Patterson, J. V., Sandman, C. A., Hetrick, W. P., & Bunney, W. E., Jr. (1997). Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 70(2), 71-81.

- Jin, Y., Bunney, W. E., Jr., Sandman, C. A., Patterson, J. V., Fleming, K., Moenter, J. R., Kalali, A. H., Hetrick, W. P., & Potkin, S. G. (1998). Is P50 suppression a measure of sensory gating in schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 43(12), 873-878.
- Johnson, R. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 30, 90-97.
- Jurado-Barba, R., Morales-Muñoz, I., Del Manzano, B. A., Fernández-Guinea, S., Caballero, M., Martínez-Gras, I., & Rubio-Valladolid, G. (2011). Relationship between measures of inhibitory processes in patients with schizophrenia: role of substance abuse disorders. *Psychiatry Research*, 190(2-3), 187-192.
- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Higashima, M., Nagasawa, T., Koshino, Y., & Suzuki, M. (1997). Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 26, 107-115.
- Kedzior, K. K., & Martin-Iverson, M. T. (2006). Chronic cannabis use is associated with attention-modulated reduction in prepulse inhibition of the startle reflex in healthy humans. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(4), 471-484.
- Kedzior, K. K., & Martin-Iverson, M. T. (2007). Attention-dependent reduction in prepulse inhibition of the startle reflex in cannabis users and schizophrenia patients--a pilot study. *European Journal of Pharmacology*, 560(2-3), 176-182.
- Keefe, R., & Fenton, W. (2007). How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia Include Cognitive Impairment? . *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912-920.
- Kelleher, I., Clarke, M. C., Rawdon, C., Murphy, J., & Cannon, M. (2013). Neurocognition in the Extended Psychosis Phenotype: Performance of a Community Sample of Adolescents With Psychotic Symptoms on the MATRICS Neurocognitive Battery. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1018-1026.
- Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., Keefe, R. S., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L. J., Stover, E., & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: conorming and standardization. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 214-220.
- Keshavan, M. S., & Schooler, N. R. (1992). First-Episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophrenia Bulletin*, 18(3), 491-513.
- Kiehl, K., Laurens, K., Duty, T., Forster, B., & Liddle, P. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 38, 133-142.
- Kim, D. W., Shim, M., Kim, J. I., Im, C. H., & Lee, S. H. (2013). Source Activation of P300 Correlates with Negative Symptom Severity in Patients with Schizophrenia. *Brain Topography*, in press.
- Kirch, D. Q., Keit, S. J., & Matthews, S. M. (1992). Research on First-Episode Psychosis: Report on a National Institute of Mental Health Workshop. *Schizophrenia Bulletin*, 18(2), 179-184.
- Knight, R. (1997a). Distributed cortical network for attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 66, 21-34.

- Knight, R. (1997b). Distributed cortical network for visual attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 75-91.
- Krabbandam, L., Arts, B., van Os, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophrenia Research*, 80, 137-149.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4), 743-752.
- Kubicki, M., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Kasai, K., & Kikinis, R. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 17, 1711-1719.
- Kubicki, M., McCarley, Westin, C.-F., Park, H.-J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 15-30.
- Kumari, V., Soni, W., & Sharma, T. (2001). Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacology*, 16(4), 321-326.
- Kumari, V., Das, M., Zachariah, E., Ettinger, U., & Sharma, T. (2005). Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Psychophysiology*, 42(5), 588-594.
- Kunugi, H., Tanaka, M., Hori, H., Hashimoto, R., Saitoh, O., & Hironaka, N. (2007). Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Neuroscience Research* 59, 23-28.
- Lappin, J. M., Morgan, K. D., Morgan, C., Dazzan, P., Reichenberg, A., Zanelli, J. W., Fearon, P., Jones, P. B., Lloyd, T., Tarrant, J., Farrant, A., Leff, J., & Murray, R. M. (2007). Duration of untreated psychosis and neuropsychological function in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 95(1-3), 103-110.
- Larson, T. K., McGlashan, T. H., & Moe, L. C. (1996). First-Episode Schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 241-256.
- Leumann, L., Feldon, J., Vollenweider, F. X., & Ludewig, K. (2002). Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition and inhibition in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 52, 729-739.
- Leung, W. W., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2008). Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 479-488.
- Lijffijt, M., Lane, S. D., Meier, S. L., Boutros, N. N., Burroughs, S., Steinberg, J. L., Moeller, F. G., & Swann, A. C. (2009). P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology*, 46(5), 1059-1068.
- Loberg, E. M., & Hugdahl, K. (2009). Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 53.

- Loebel, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M. J., Mayerhoff, D. I., Geisler, S. H., & Szymanski, S. R. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1183-1188.
- Lucas, S., Fitzgerald, D., Redoblado-Hodge, M. A., Anderson, J., Sanbrook, M., Harris, A., & Brennan, J. (2004). Neuropsychological correlates of symptom profiles in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 71(2-3), 323-330.
- Luck, S. J., & Hillyard, S. A. (1994). Spatial filtering during visual search: evidence from human electrophysiology. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 20(5), 1000-1014.
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the Event-Related Potential Technique*. London: The MIT Press.
- Luck, S. J., & Gold, J. M. (2008). The Construct of Attention in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1), 34-39.
- Ludewig, K., & Vollenweider, F. X. (2002). Impaired sensorimotor gating in schizophrenia with deficit and with nondeficit syndrome. *Swiss Medical Weekly*, 132(13-14), 159-165.
- Ludewig, K., Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2003). Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(2), 121-128.
- Ludewig, S., Ludewig, K., Geyer, M. A., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2002). Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety*, 15(2), 55-60.
- Mackeprang, T., Kristiansen, K. T., & Glenthoj, B. Y. (2002). Effects of antipsychotics on prepulse inhibition of the startle response in drug-naïve schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 52(9), 863-873.
- Malla, A. K., & Norman, M. G. (1994). Prodromal symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 164, 487-493.
- Mangun, G. R. (1995). Neural mechanisms of visual selective attention. *Psychophysiology*, 32(1), 4-18.
- Marín, M., Ponce, G., Martínez-Gras, I., Koeneke, A., Curivil, P., Jimenez-Arriero, M. A., & Rubio, G. (2012). Impairments of prepulse inhibition of the startle response in abstinent alcoholic male patients. *Alcohol Alcohol*, 47(5), 545-551.
- Martín-Loeches, M., Muñoz, F., Hinojosa, J. A., Molina, V., & Pozo, M. A. (2001). El componente P300 de los potenciales evocados en la valoración de la esquizofrenia: nuevas evidencias y visiones de futuro. *Revista de Neurología*, 32(3), 250-258.
- Martin, R. S., Secchi, R. L., Sung, E., Lemaire, M., Bonhaus, D. W., Hedley, L. R., & Lowe, D. A. (2003). Effects of cannabinoid receptor ligands on psychosis-relevant behavior models in the rat *Psychopharmacology (Berlin)*, 165(2), 128-135.
- Martínez-Gras, I., Pérez-Nievas, B. G., García-Bueno, B., Madrigal, J. L., Andres-Esteban, E., Rodríguez-Jiménez, R., Hoenicka, J., Palomo, T., Rubio, G., & Leza, J. C. (2011). The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its

- nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 128(1-3), 15-22.
- Martínez-Gras, I., Rubio, G., del Manzano, B. A., Rodríguez-Jiménez, R., García-Sánchez, F., Bagney, A., Leza, J. C., & Borrell, J. (2009). The relationship between prepulse inhibition and general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 215-221.
- Mathalon, D., Ford, J. M., & Pfefferbaum, A. (2000). Trait and state aspects of auditory P300 amplitude reduction in schizophrenia: a longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 47, 434-449.
- Mathalon, D., Ford, J. M., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2000). P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47, 413-427.
- Mathalon, D., Hoffman, R., Watson, T., Miller, R., Roach, B., & Ford, J. M. (2010). Neurophysiological distinction between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 1-10.
- Mazhari, S., Price, G., Waters, F., Dragovic, M., & Jablensky, A. (2011). Evidence of abnormalities in mid-latency auditory evoked responses (MLAER) in cognitive subtypes of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 187(3), 317-323.
- McCarthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211, 77-80.
- McKenna, P. K., Tamlyn, D., & Lund, C. E. (1990). Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20, 967-972.
- Mertens, R., & Polich, J. (1997). P300 from a single-stimulus paradigm: passive versus active tasks and stimulus modality. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 104, 488-497.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56(8), 749-754.
- Molina, J. A., Jurado-Barba, R., Herrero, A., Morales-Muñoz, I., Álvarez-Alonso, M. J., & Rubio, G. (2013). Prepulse inhibition deficits in unmedicated patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 1st revision.
- Morales-Muñoz, I., Jurado-Barba, R., Caballero, M., Rodríguez-Jiménez, R., Jiménez-Arriero, M. A., Fernández-Guinea, S., & Rubio, G. (2013). Cannabis abuse effects on prepulse inhibition in patients with first episode psychosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, in press.
- Moriwaki, M., Kishi, T., Takahashi, H., Hashimoto, R., Kawashima, K., Okochi, T., Kitajima, T., Furukawa, O., Fujita, K., Takeda, M., & Iwata, N. (2009a). Prepulse inhibition of the startle response with chronic schizophrenia: a replication study. *Neuroscience Research*, 65(3), 259-262.

- Nagai, T., Tada, M., Kirihaara, K., Araki, T., Jinde, S., & Kasai, K. (2013). Mismatch Negativity as a "Translatable" Brain Marker Toward Early Intervention for Psychosis: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 115.
- Nagamoto, H. T., Adler, L. E., Waldo, M. C., & Freedman, R. (1989). Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biological Psychiatry*, 25(5), 549-561.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., & de Haan, E. H. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research* 35, 119-125.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., & Green, M. F. (1994). Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 384, S71-S79.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 29-39.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., 3rd, Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, S., & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203-213.
- O'Donnell, B. F., Faux, S. F., McCarley, R. W., Kimble, M. O., Salisbury, D. F., & Nestor, P. G. (1995). Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Archives of General Psychiatry*, 52, 544-549.
- O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Potts, G. F., Salisbury, D. F., Nestor, P. G., & Hirayasu, Y. (1999). Identification of neural circuits underlying P300 abnormalities in schizophrenia. *Psychophysiology*, 36, 388-389.
- O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A., & Shekhar, A. (2004). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 53(1), 45-55.
- Ojeda, N., Peña J., Bengoetxea, E., García, A., Sánchez, P., Elizagárate, E., Segarra, R., Ezcurra, J., Gutiérrez-Fraile, M., Eguíluz, J. I. (2012). Evidence of the effectiveness of cognitive rehabilitation in psychosis and schizophrenia with the REHACOP programme. *Revista de Neurología*, 54, 577-586.
- Öhman, A. (1979). The orienting response, attention, and learning. An information processing perspective. In H. D. Kimmel, E. H. van Olst & J. F. Orlebeke (Eds.), *The Orienting reflex in Humans* (pp. 443-472). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. .
- Öhman, A. (1997). As Fast as the Blink of an Eye. Evolutionary Preparedness for Preattentive Processing of Threat. . In P. J. Lang, R. F. Simons & M. Balaban (Eds.), *Attention and Orienting. Sensory and Motivational Processes* (pp. 165-184). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

- Öhman, A., Hamm, A., & Hugdahl, K. (2000). Cognition and the autonomic nervous system. Orienting, Anticipation, and Conditioning. . In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. G. Bernston (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 533-575). New York: Cambridge University Press.
- Olincy, A., Braff, D. L., Adler, L. E., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., . . . Freedman, R. (2010). Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeated auditory stimuli: results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 175-182.
- Oranje, B., van Berckel, B. N., Kemner, C., van Ree, J. M., Kahn, R. S., & Verbaten, M. N. (1999). P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex in humans: a correlational study. *Biological Psychiatry*, 45, 883-890.
- Oranje, B., Van Oel, C. J., Gispen-De Wied, C. C., Verbaten, M. N., & Kahn, R. S. (2002). Effects of typical and atypical antipsychotics on the prepulse inhibition of the startle reflex in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(4), 359-365.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of Schizophrenia? *Neuropsychology Review*, 19, 365-384.
- Parwani, A., Duncan, E. J., Bartlett, E., Madonick, S. H., Efferen, T. R., Rajan, R., Sanfilipo, M., Chappell, P. B., Chakravorty, S., Gonzenbach, S., Ko, G. N., & Rotrosen, J. P. (2000). Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47(7), 662-669.
- Patterson, J. V., Jin, Y., Gierczak, M., Hetrick, W. P., Potkin, S., Bunney, W. E., Jr., & Sandman, C. A. (2000). Effects of temporal variability on p50 and the gating ratio in schizophrenia: a frequency domain adaptive filter single-trial analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 57(1), 57-64.
- Patterson, J. V., Hetrick, W. P., Boutros, N. N., Jin, Y., Sandman, C., Stern, H., Potkin, S., & Bunney, W. E., Jr. (2008). P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Research*, 158(2), 226-247.
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1785-1804.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D., & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37, 127-152.
- Polich, J., Howard, L., & Starr, A. (1983). P300 latency correlates with digit span. *Psychophysiology*, 20(6), 665-669.
- Polich, J., & Hoffman, L. (1988). P300 and handedness: on the possible contribution of corpus callosal size. *Psychophysiology*, 35, 497-507.
- Polich, J. (1989). Habituation of P300 from auditory stimuli. *Psychobiology*, 17, 19-28.
- Polich, J., Alexander, J., Bauer, L., Kuperman, S., Morzorati, S., O'Connor, S., Porjesz, B., Rohrbaugh, J., & Begleiter, H. (1997). P300 topography of amplitude/latency correlations. *Brain Topography*, 9, 275-282.

- Polich, J., & Martin, S. (1992). P300, cognitive capability, and personality: a correlational study of university undergraduates. *Personality and Individual Differences*, 13, 533-543.
- Polich, J. (2003). *Overview of P3a and P3b*. Norwell, MA: Kluwer Academic Press.
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 172-185.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2128-2148.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neurosciences*, 13, 25-42.
- Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J., & Buchanan, R. W. (2006). Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(4), 692-700.
- Quednow, B. B., Kuhn, K. U., Hoenig, K., Maier, W., & Wagner, M. (2004). Prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in male MDMA ('ecstasy') users, cannabis users, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 29(5), 982-990.
- Ravden, D., & Polich, J. (1999). On P300 measurement stability: habituation, intra-trial block variation, and ultradian rhythms. *Biological Psychiatry*, 51, 59-76.
- Riley, E. M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V. C., S, O. C., Fannon, D. G., Tennakoon, L., Santamaria, M., Soni, W., Morris, R. G., & Sharma, T. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis--evidence of specific deficits. *Schizophrenia Research*, 43(1), 47-55.
- Rissling, A. J., & Light, G. A. (2010). Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination, and selection in schizophrenia patients. *Current Topics in Behavioural Neuroscience*, 4, 283-309.
- Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., & Lieberman, J. A. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), 241-247.
- Rodríguez-Jiménez, R., Bagney, A., García-Navarro, C., Aparicio, A. I., López-Anton, R., Moreno-Ortega, M., Jiménez-Arriero, M. A., Santos, J. L., Lobo, A., Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Palomo, T. (2012). The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, 134(2-3), 279-284.
- Roth, W. T., & Cannon, E. H. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 27, 466-471.
- Rubio, G., Borrell, J., Jimenez, M., Jurado, R., Grusser, S. M., & Heinz, A. (2013). Variables involved in the cue modulation of the startle reflex in alcohol-dependent patients. *Addiction Biology*, 18(1), 170-180.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T. K., Midboe, L. J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and

- duration of untreated psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 161(3), 466-472.
- Saedisomeolia, A., Djalali, M., Moghadam, A. M., Ramezankhani, O., & Najmi, L. (2011). Folate and vitamin B12 status in schizophrenic patients. *Journal of Research in Medical Science*, 16 Suppl 1, S437-441.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Griggs, C. B., Bonner-Jackson, A., & McCarley, R. W. (2002). Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(8), 686-694.
- Salisbury, D. F., Collins, K. C., & McCarley, R. W. (2010). Reductions in the N1 and P2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 991-1000.
- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 124-131.
- Scholes-Balog, K. E., & Martin-Iverson, M. T. (2011). Cannabis use and sensorimotor gating in patients with schizophrenia and healthy controls. *Human Psychopharmacology*, 26(6), 373-385.
- Schwarzkopf, S. B., Lamberti, J. S., & Smith, D. A. (1993). Concurrent assessment of acoustic startle and auditory P50 evoked potential measures of sensory inhibition. *Biological Psychiatry* 33, 815-828.
- Shakow, D., Rosenzweig, S., & Hollander, L. (1966). Auditory apperceptive reactions to the tautophone by schizophrenic and normal subjects. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 143(1), 1-15.
- Silva, J., & Slachevsky, A. (2005). Modulación de la actividad de la corteza prefrontal como mecanismo putativo del cambio en psicoterapia. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 5(3), 609-625.
- Silverstein, M. L., & Zerwic, M. J. (1985). Clinical psychopathologic symptoms in neuropsychologically impaired and intact schizophrenics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53(2), 267-268.
- Snyder, E., & Hillyard, S. (1976). Long-latency evoked potentials to irrelevant, deviant stimuli. *Behavioral Biology*, 16, 319-331.
- Sokolov, E. (1977). Brain functions: neuronal mechanisms of learning and memory. *Annual Review of Psychology*, 28, 85-112.
- Soltani, M., & Knight, R. (2000). Neural origins of the P300. *Critical Review in Neurobiology*, 14, 199-224.
- Spencer, K., Dien, J., & Donchin, E. (2001). Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology*, 38, 343-358.
- Squire, L. R., Kandel, E. R., & Kosslyn, S. M. (1996). Cognitive neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 153-157.
- Squire, L. R., & Kandel, E. (1999). *Memory from Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library.
- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A., & Montague, L. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a

- 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophrenia Research*, 65(2-3), 75-86.
- Sturm, W., Willmes, K., Orgass, B., & Hartje, W. (1997). Do Specific Attention Deficits Need Specific Training? *Neuropsychological Rehabilitation*, 7(2), 81-103.
- Sutton, S., Braven, M., Zubin, J., & John, E. (1965). Evoked-potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
- Swerdlow, N. R., Caine, S. B., Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1992). The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *Journal of Psychopharmacology*, 6(2), 176-190.
- Swerdlow, N. R., Benbow, C. H., Zisook, S., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1993). A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 33(4), 289-301.
- Swerdlow, N. R., Lipska, B. K., Weinberger, D. R., Braff, D. L., Jaskiw, G. E., & Geyer, M. A. (1995). Increased sensitivity to the sensorimotor gating-disruptive effects of apomorphine after lesions of medial prefrontal cortex or ventral hippocampus in adult rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 122(1), 27-34.
- Swerdlow, N. R., Blumenthal, T. D., Sutherland, A. N., Weber, E., & Talledo, J. A. (2007). Effects of prepulse intensity, duration, and bandwidth on perceived intensity of startling acoustic stimuli. *Biological Psychology*, 74(3), 389-395.
- Thomas, H. (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *The British Journal of Psychiatry*, 163, 141-149.
- Townsend, L. A., Norman, R. M., Malla, A. K., Rychlo, A. D., & Ahmed, R. R. (2002). Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 113(1-2), 69-81.
- Turetsky, B. I., Cannon, T. D., & Gur, R. E. (2000). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biological Psychiatry*, 47, 380-390.
- Turetsky, B. I., Calkins, M. E., Light, G. A., Olincy, A., Radant, A. D., & Swerdlow, N. R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 69-94.
- Turetsky, B. I., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kohler, C. G., & Gur, R. E. (2009). Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 165(1-2), 27-37.
- Turpin, G. (1986). Effects of stimulus intensity on autonomic responding: the problem of differentiating orienting and defense reflexes. *Psychophysiology*, 23(1), 1-14.
- Umbricht, D., Koller, R., Schmid, L., Skrabo, A., Grubel, C., Huber, T., & Stassen, H. (2003). How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 53(12), 1120-1131.
- Umbricht, D., & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76(1), 1-23.
- Van Zomeran, A. M., & Bouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of aging*. New York: Oxford University Press.

- Vaughan, H. G. (1969). The relationship of brain activity to scalp recordings of event-related potentials. In E. Donchin & D. B. Lindsley (Eds.), *Average Evoked Potentials: Methods, Results and Evaluations* (pp. 45-75). Washington, D.C.: Government Printing Office.
- Venables, P. H. (1963). Selectivity of attention, withdrawal, and cortical activation. Studies in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 9, 74-78.
- Walter, W. G., Mcooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent negative variation: An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203, 380-384.
- Wang, Z., Tan, Y., Yang, F., Zhang, W., Zou, Y., Tan, S., Song, C., Li, Y., Zhang, W., & Zhou, D. (2013). Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in Chinese patients with first-episode, medication-naïve schizophrenia. *Chinese Medical Journal*, 126(3), 526-531.
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57(9), 907-913. doi: yoa8245 [pii]
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, 19(6), 778-786.
- Wronka, E., Kuniecki, M., Kaiser, J., & Coenen, A. M. (2007). The P3 produced by auditory stimuli presented in a passive and active condition: modulation by visual stimuli. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, 67(2), 155-164.
- Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Javitt, D. C., Garavan, H., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2006). Early visual sensory deficits as endophenotypes for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1180-1188.
- Zarkanis, K. K., & Heinrichs, R. W. (1999). Schizophrenia and the frontal brain: A quantitative review. *Journal of the International Neuropsychological Society* 5, 556-566.
- Ziermans, T., Schothorst, P., Magnée, M., van Engeland, H., & Kemner, C. (2011). Reduced prepulse inhibition in adolescents at risk for psychosis: a 2-year follow-up study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 36(2), 127-134.

9. ANEXOS I: TABLAS

Tabla 1. Descripción del funcionamiento cognitivo en esquizofrenia

Nivel de deterioro	El deterioro cognitivo puede ser severo o moderadamente severo en comparación con personas sanas. La mayoría de los pacientes con esquizofrenia presentan un peor rendimiento con respecto a su funcionamiento premórbido. Más concretamente, los pacientes esquizofrénicos rinden entre 1,5 y 2 desviaciones típicas por debajo de los sujetos control en una gran variedad de pruebas neurocognitivas.
Patrón	Existe un deterioro generalizado en la mayoría de los dominios cognitivos. La memoria y la atención han sido consideradas el principal foco de interés en diversos estudios. Además, los déficits ejecutivos son considerados hoy en día una de las alteraciones prototípicas de la esquizofrenia.
Heterogeneidad	En torno a un 20-50 % de pacientes con esquizofrenia mantienen un patrón de rendimiento neuropsicológico que se encuentra dentro de los rangos de normalidad. Sin embargo, este grupo específico de pacientes no presenta un funcionamiento homogéneo en todos los dominios cognitivos. De este modo, varios autores sugieren que si bien pueden llegar a rendir similar en tareas cognitivas que los sujetos sanos, su funcionamiento continúa siendo inferior a lo esperado si no hubiesen desarrollado la enfermedad.
Curso	Existe un mayor declive en el momento del inicio de los síntomas clínicos, que equivale a una disminución en torno a 5-10 puntos en la valoración del Cociente Intelectual (con una recuperación parcial de las funciones cognitivas durante la fase de estabilización tras el primer asentamiento). Tras la cronicidad de la enfermedad, el patrón cognitivo de estos pacientes llega a estabilizarse.
Neuropatología	Todavía no existe consenso acerca de la determinación de la neuropatología subyacente en esquizofrenia en general, o de sus déficits neurocognitivos asociados en particular, a pesar de los esfuerzos que se han hecho a lo largo del presente siglo. Sin embargo, los hallazgos al respecto sugieren una disminución en el volumen de la sustancia gris (particularmente en las estructuras temporales y límbicas), así como un alargamiento del caudado y los ventrículos. Los estudios de imagen funcional sugieren una disminución de la actividad en el córtex prefrontal y una activación anómala en los lóbulos temporales durante tareas verbales y visuales. Los estudios de Imagen de Tensor de Difusión sugieren que la esquizofrenia podría estar asociada con un aumento en la difusión en los lóbulos prefrontal y temporal, el cuerpo calloso, el fascículo uncinado, el cíngulo y el fascículo arqueado.

Tabla 2 Variables sociodemográficas y clínicas (media \pm desviación típica)

Variables	Pacientes con PEP (n=38)	Controles (n=38)	P
Edad	24.71 \pm 5.32	30.01 \pm 5.75	0.065
Sexo			
Hombre / Mujer	31 / 7	23 / 15	<0.001
Años de educación	10.92 \pm 2.33	11.92 \pm 2.67	0.120
Consumo de tabaco			
Sí / No	29 / 9	12 / 7	0.007
Consumo de cannabis			
Sí / No	22 / 16	0 / 38	<0.001
Tipo de antipsicótico			
Típicos / Atípicos	0 / 38	0 / 0	<0.001
Historia familiar psiquiátrica			
Ninguna/psicótica/adictiva/afectiva	26/8/2/2	38 / 0 / 0 / 0	<0.001
PANSS			
Positiva	18.45 (4.44)		
Negativa	16.755 (7.885)		
Psicopatología general	40.93 (6.01)		
Total	76.48 (13.49)		

Abreviaturas: PEP= Pacientes diagnosticados de Primer Episodio Psicótico;
 PANSS= Escala de Síndrome Positivo y Negativo

Tabla 3 Medidas neuropsicológicas en la MCCB (media \pm desviación típica)

	Pacientes con PEP		Controles		F	p
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica		
TMT-A	44.63	14.66	28.81	13.36	7.53	0.000
BACS-SC	39.88	9.73	58.72	15.81	13.33	0.000
HVLT-R	22.69	4.51	27.69	4.68	6.31	0.001
WMS-SS	8.25	1.85	9.25	2.49	3.72	0.016
LNS	14.25	3.16	17.34	4.71	11.35	0.001
Laberintos	16.09	5.68	19.34	5.81	4.216	0.009
BVMT-R	8.41	3.15	10.91	1.67	11.58	0.001
Fluencia	17.03	4.55	24.22	7.11	8.14	0.000
MSCEIT	85.48	10.69	94.28	16.81	2.79	0.048
CPT-IP	1.73	0.54	3.32	1.13	22.51	0.000

Las puntuaciones para cada subprueba de la MCCB representa la puntuación directa media en cada uno de los grupos.

Tabla 4 Medidas de IPP y habituación (media \pm desviación típica)

	PEP	Controles	<i>P</i>
	Media (DT)	Media (DT)	
%IPP a 30 ms	4.34 (11.84)*	15.89 (14.68)	0.046
%IPP a 60 ms	4.68 (14.65)*	24.35 (20.44)	0.015
%IPP a 120 ms	20.25 (14.98)	33.37 (25.91)	0.178
Habituación	0.1381 (0.119)	0.1175 (0.345)	0.729

Tabla 5 Resultados de components de PRE tempranos enrtre pacientes y controles

	Electrodo			Estímulo			Grupo			ElectrodoXestímulo			ElectrodoXgrupo			EstímuloXgrupo			ElectrodoXestímuloXgrupo		
	F	df	p	F	df	p	F	df	P	F	df	p	F	df	p	F	df	p	F	df	p
P1	1.17	3	0.32	0.56	2	0.85	2.81	1	0.09	0.32	6	0.85	0.62	3	0.55	0.33	2	0.67	0.74	6	0.55
N1	24.84	2	0.001	9.12	2	0.001	3.42	1	0.07	7.22	4	0.001	0.14	2	0.87	0.03	2	0.97	0.72	4	0.58
MMN	5.06	3	0.002	10.03	2	0.001	1.07	1	0.31	2.81	6	0.026	1.22	3	0.29	0.16	2	0.85	1.33	6	0.24

Tabla 6. Correlaciones entre los intervalos de la IPP y los componentes del paradigma de P3 en pacientes con PEP

	P2 S1	P2 S2	P2 S3	P3 temprano S1	P3 temprano S2	P3 temprano S3	P3 temprano S1	P3 temprano S2	P3 temprano S3	P3 tardío S1	P3 tardío S2	P3 tardío S3	P3 tardío S1	P3 tardío S2	P3 tardío S3
	Electrodos anteriores			Electrodos posteriores			Electrodos anteriores			Electrodos posteriores			Electrodos anteriores		
IPP 30	.2324	.1542	.2675	.1721	.1933	.3086*	-.0036	p=.611	.1222	.1696	.1939	.3496*	-.0063	.0137	.0119
	p=.160	p=.355	p=.104	p=.302	p=.245	p=.049	p=.983	.0223	p=.465	p=.309	p=.243	p=.031	p=.970	p=.935	p=.943
IPP 60	.0012	.1162	.0272	.0096	.1268	.1195	.0018	p=.894	.0283	.0816	.0059	.1466	.0256	.0280	-.117
	p=.994	p=.487	p=.871	p=.955	p=.448	p=.475	p=.991	-.0460	p=.866	p=.626	p=.972	p=.380	p=.879	p=.867	p=.508
IPP 120	.0319	.0815	.2266	.0410	-.0574	.0318	-.0825	p=.784	.0668	.1545	.1038	.1454	-.1102	-.034	-.0848
	p=.849	p=.627	p=.171	p=.807	p=.732	p=.850	p=.623	p=.784	p=.690	p=.354	p=.535	p=.384	p=.510	p=.819	p=.613

Tabla 7. Correlaciones entre los intervalos de la IPP y los componentes del paradigma de doble click de filtrado sensorial en pacientes con PEP

	N1 Ratio	N1 diferencia	P2 Ratio	P2 diferencia
IPP 30	.1618	-.0528	-.2976	.2677
	p=.368	p=.770	p=.093	p=.132
IPP 60	.2129	.0549	.1556	-.1067
	p=.234	p=.762	p=.387	p=.554
IPP 120	.4972**	.5645***	-.1777	.3265
	p=.003	p=.001	p=.323	p=.064

Tabla 8. Correlaciones entre los intervalos de la IPP y las subpruebas de la MCCB en pacientes con PEP

	TMT	BACS-SC	HVLT-R	WMS-III dir	WMS-III inv	WMS-III	LNS	Laberintos	BVMT-R	Fluencia	MSCEIT	CPT-IP
IPP 30	.0441	-.2862	-.0235	-.1382	-.3595*	-.4425**	-.103	-.0079	-.0447	.0391	-.2403	-.0908
	P=.808	p=.106	p=.897	p=.443	p=.040	p=.010	p=.575	p=.965	p=.805	p=.829	p=.178	p=.615
IPP 60	-.0687	-.1750	-.1923	-.1064	-.1939	-.3134	-.005	.2544	.1155	.0996	-.1489	-.0109
	P=.704	p=.330	p=.284	p=.556	p=.280	p=.076	p=.997	p=.153	p=.522	p=.581	p=.408	p=.952
IPP 120	.4598**	-.3951*	-.0370	-.3639*	-.4371*	-.5393***	-.369*	-.1896	-.2793	-.0727	-.1380	-.3222
	P=.007	p=.023	p=.838	p=.037	p=.011	p=.001	p=.037	p=.291	p=.115	p=.688	p=.444	p=.067

Tabla 9. Correlaciones entre los componentes del paradigma de doble click y las subpruebas de la MCCB en pacientes con PEP

	TMT	BACS-SC	HVLT-R	WMS-III dir	WMS-III inv	WMS-III	LNS	Laberintos	BVMT-R	Fluencia	MSCEIT	CPT-IP
N1 ratio	.0413	-.5412***	.1272	.365*	.050	-.4927**	-.4156	.0883	.0667	.2167	-.6535	-.1797
	p=.820	p=.001	p=.481	p=.037	p=.782	p=.004	p=.016	p=.625	p=.712	p=.226	p=.060	p=.317
N1 dif	.2212	-.3219	.0652	.027	.038	-.0463	-.3035	-.1248	-.1367	-.1856	.0053	-.2016
	p=.216	p=.068	p=.719	p=.880	p=.834	p=.798	p=.086	p=.489	p=.448	p=.301	p=.977	p=.260
P2 ratio	-.2508	.3625	.0050	-.080	.042	.0164	.2517	.0386	.0815	.1681	.2092	.0821
	p=.159	p=.038*	p=.978	p=.660	p=.815	p=.928	p=.158	p=.831	p=.652	p=.350	p=.243	p=.650
P2 dif	.1894	-.5518	.0891	-.067	-.129	-.1920	-.2589	.0006	-.0810	-.0771	-.2260	-.1633
	p=.291	p=.001***	p=.622	p=.711	p=.474	p=.284	p=.146	p=.997	p=.654	p=.670	p=.206	p=.364

Tabla 10. Correlaciones entre los componentes del paradigma de doble click y las componentes del paradigma de P3 en pacientes con PEP

	P2 S1	P2 S2	P2 S3	P3 temprano S1	P3 temprano S2	P3 temprano S3	P3 temprano S1	P3 temprano S2	P3 temprano S3	P3 tardío S1	P3 tardío S2	P3 tardío S3	P3 tardío S1	P3 tardío S2	P3 tardío S3
	Electrodos anteriores			Electrodos posteriores			Electrodos anteriores			Electrodos posteriores			Electrodos anteriores		
N1 ratio	-.1046	-.1186	-.0150	-.2142	-.1506	-.1797	-.2284	-.0691	-.2318	-.1701	.0071	-.1703	-.1737	.0620	-.0280
	p=.532	p=.478	p=.929	p=.197	p=.367	p=.280	p=.168	P=.680	p=.161	p=.307	p=.966	p=.307	p=.297	p=.711	p=.868
N1 dif	.0447	.0362	.1164	-.1095	.0647	-.0384	-.3661*	-.3173	-.3516*	.0259	.2055	.0339	-.0533	-.0520	.0819
	p=.790	p=.829	p=.486	p=.513	p=.700	p=.819	p=.024	P=.052	p=.030	p=.878	p=.216	p=.840	p=.751	p=.757	p=.625
P2 ratio	-.1019	.0027	-.0914	.3554*	.2462	.3811*	-.0029	.0341	-.1097	.1654	.1157	.1534	.2522	.0156	.1976
	p=.543	p=.987	p=.585	p=.029	p=.136	p=.018	p=.986	P=.839	p=.512	p=.321	p=.489	p=.358	p=.127	p=.926	p=.234
P2 dif	.1707	.1296	.1636	-.3206*	-.1345	-.3998*	.1626	.1420	.1833	-.1692	-.0466	-.1899	-.3434*	-.1621	-.2045
	p=.306	p=.438	p=.327	p=.050	p=.421	p=.013	p=.329	P=.395	p=.271	p=.310	p=.781	p=.254	p=.035	p=.331	p=.218

Tabla 11. Correlaciones entre los componentes del paradigma de doble click y las subpruebas de la MCCB en pacientes con PEP

	TMT	BACS-SC	HVLT-R	WMS-III dir	WMS-III inv	WMS-III	LNS	Laberintos	BVMT-R	Fluencia	MSCEIT	CPT-IP
P2 S1	-.1407	.0318	.0912	-.0908	-.0204	.0410	.1584	-.1385	-.1875	-.1251	.2095	.1698
	p=.435	p=.861	p=.614	P=.615	p=.910	P=.821	p=.379	p=.442	p=.296	p=.488	p=.242	p=.345
P2 S2	-.0183	-.1182	-.0387	-.0907	-.1110	.0043	.0002	-.2077	-.3646*	-.4338*	.1478	-.1302
	p=.920	p=.512	p=.831	P=.616	p=.539	P=.981	p=.999	p=.246	p=.037	p=.012	p=.412	p=.470
P2 S3	-.0051	-.0448	.2638	-.1336	.0574	.0442	.1205	-.2636	-.1857	-.1788	.2052	.0821
	p=.977	p=.804	p=.138	P=.458	p=.751	P=.807	p=.504	p=.138	p=.301	p=.319	p=.252	p=.650
P3 temprano anterior S1	-.0072	.1771	.0405	-.1387	-.1199	-.0144	.1190	-.3124	-.1891	-.1629	.2071	-.0770
	p=.968	p=.324	p=.823	P=.442	p=.506	P=.937	p=.510	p=.077	p=.292	p=.365	p=.248	p=.670
P3 temprano anterior S2	-.1861	.2731	-.0825	-.0520	-.1075	.0664	.1491	-.2391	-.1241	-.1898	.2632	-.1250
	p=.300	p=.124	p=.648	P=.774	p=.552	P=.714	p=.408	p=.180	p=.491	p=.290	p=.139	p=.488
P3 temprano anterior S3	-.0992	.1691	.1022	-.0166	-.1627	.0256	.1437	-.2456	-.1088	-.0624	.2093	-.0903
	p=.583	p=.347	p=.572	P=.927	p=.366	P=.888	p=.425	p=.168	p=.547	p=.730	p=.242	p=.617
P3 temprano posterior S1	-.2326	-.0911	-.1899	-.0406	.0668	.0612	.1381	.1516	-.0322	.0368	.1348	-.0401
	p=.193	p=.614	p=.290	P=.823	p=.712	P=.735	p=.443	P=.400	p=.859	p=.839	p=.455	p=.825
P3 temprano posterior S2	-.0952	-.2424	-.0007	-.1750	.0365	-.1526	.1588	-.0531	-.1117	.0606	-.0110	.0340
	p=.598	p=.174	p=.997	P=.330	p=.840	P=.397	p=.378	P=.769	p=.536	p=.738	p=.952	p=.851
P3 temprano posterior S3	.1002	-.1124	-.0865	-.1819	-.1894	-.1434	.1300	-.1095	-.1878	.0068	.0950	-.0300
	p=.579	p=.533	p=.632	P=.311	p=.291	P=.426	p=.471	P=.544	p=.295	p=.970	p=.599	p=.868
P3 tardío anterior S1	.1489	.0364	-.0916	-.3215	-.2206	-.1126	.0585	-.3178	-.3642*	-.3132	.2999	-.1613
	p=.408	p=.840	p=.612	P=.068	p=.217	P=.533	p=.747	P=.072	p=.037	p=.076	p=.090	p=.370
P3 tardío anterior S2	.0512	.0076	-.0843	-.2279	-.3044	-.1922	-.0324	-.3631*	-.3258	-.2501	.1447	-.2885
	p=.777	p=.967	p=.641	P=.202	p=.085	P=.284	p=.858	p=.038	p=.064	p=.160	p=.422	p=.103
P3 tardío anterior S3	.0886	.0903	.1087	-.2468	-.1842	-.0671	.2448	-.2708	-.1747	-.0912	.2350	-.0303
	p=.624	p=.617	p=.547	P=.166	p=.305	P=.711	p=.170	P=.127	p=.331	p=.614	p=.188	p=.867
P3 tardío posterior S1	.1441	-.0662	-.4428**	-.1277	-.4875**	-.2247	-.3009	-.1548	-.3771*	-.1973	.0415	-.2444
	p=.424	p=.714	p=.010	P=.479	p=.004	P=.209	p=.089	p=.390	p=.031	p=.271	p=.819	p=.171
P3 tardío posterior S2	.1699	-.2772	-.1689	-.0662	-.3100	-.2776	-.2892	.0139	-.2218	-.1383	-.3033	-.2130
	p=.345	p=.118	p=.347	P=.714	p=.079	P=.118	p=.103	p=.939	p=.215	p=.443	p=.086	p=.234
P3 tardío posterior S3	.2102	-.1337	-.0819	-.2677	-.3086	-.2374	-.1044	-.3667*	-.3916*	-.1273	.0121	-.2010
	p=.240	p=.458	p=.651	P=.132	p=.081	P=.183	p=.563	p=.036	p=.024	p=.480	p=.947	p=.262

Tabla 12. Regresiones lineales entre medidas neurofisiológicas y neuropsicológicas en pacientes con PEP

		R ²	OR	IC		p
IPP 30						
Paradigma P300						
	P3 temprano anterior S3	0.364	1.335*	0.063	2.607	0.040
	P3 tardío anterior S3	0.033	.402	-0.028	0.832	0.067
MCCB						
	WMS-III orden inverso	0.000	-0.293	-2.624	2.038	0.803
	WMS-III total	0.000	-0.582	-1.953	0.788	0.399
IPP 120						
Paradigma doble click						
	N1 ratio	0.000	0.017	-0.364	0.398	0.929
	N1 diferencia amplitudes	0.020	0.396	-0.106	0.897	0.120
MCCB						
	TMT	0.026	0.374	-0.071	0.819	0.098
	BACS-SC	-0.007	-0.153	-0.571	0.266	0.468
	WMS-III orden directo	-0.004	-1.376	-4.657	1.906	0.406
	WMS-III orden inverso	0.004	-1.598	-4.426	1.230	0.263
	WMS-III total	0.036	-1.542	-3.186	0.103	0.066
N1 diferencia						
Paradigma P300						
	P3 temprano posterior S1	0.245	-11.872*	-20.87	-2.87	0.011
	P3 temprano posterior S3	0.026	-1.487	-3.632	0.658	0.171
P2 ratio						
Paradigma P300						
	P3 temprano anterior S1	0.315	-0.400*	-0.780	-0.093	0.012
	P3 temprano posterior S3	0.315	-1.483**	-2.395	-0.571	0.002
MCCB						
	BACS-SC	0.005	0.020	-0.048	0.088	0.553
P2 diferencia						
Paradigma P300						
	P3 temprano anterior S1	0.324	0.566***	0.297	0.815	0.001
	P3 tardío anterior S1	0.324	-0.266*	-0.468	-0.065	0.011
MCCB						
	BACS-SC	0.007	0.028	-0.055	0.111	0.497
P2 S2						
MCCB						
	BVMT-R	0.004	0.038	-0.108	0.185	0.602
	Fluencia	0.162	-0.335*	-0.590	-0.080	0.012
P3 tardío anterior S1						
MCCB						
	BVMT-R	-0.015	-0.011	-0.057	0.954	0.954
P3 tardío anterior S2						
MCCB						
	Laberintos	-0.014	-0.044	-0.206	0.837	0.837
P3 tardío posterior S1						
MCCB						
	HVLT-R	0.052	-0.047	-0.104	0.011	0.108
	WMS-III orden inverso	-0.013	0.023	-0.111	0.157	0.733
	BVMT-R	-0.015	0.002	-0.056	0.060	0.949
P3 tardío posterior S3						
MCCB						
	Laberintos	0.008	-0.046	-0.119	0.028	0.217
	BVMT-R	-0.013	-0.011	-0.067	0.045	0.707

10. ANEXOS II: FIGURAS

Figura 1. Distribución topográfica en los componentes P1, N1 y MMN en pacientes con PEP y controles.

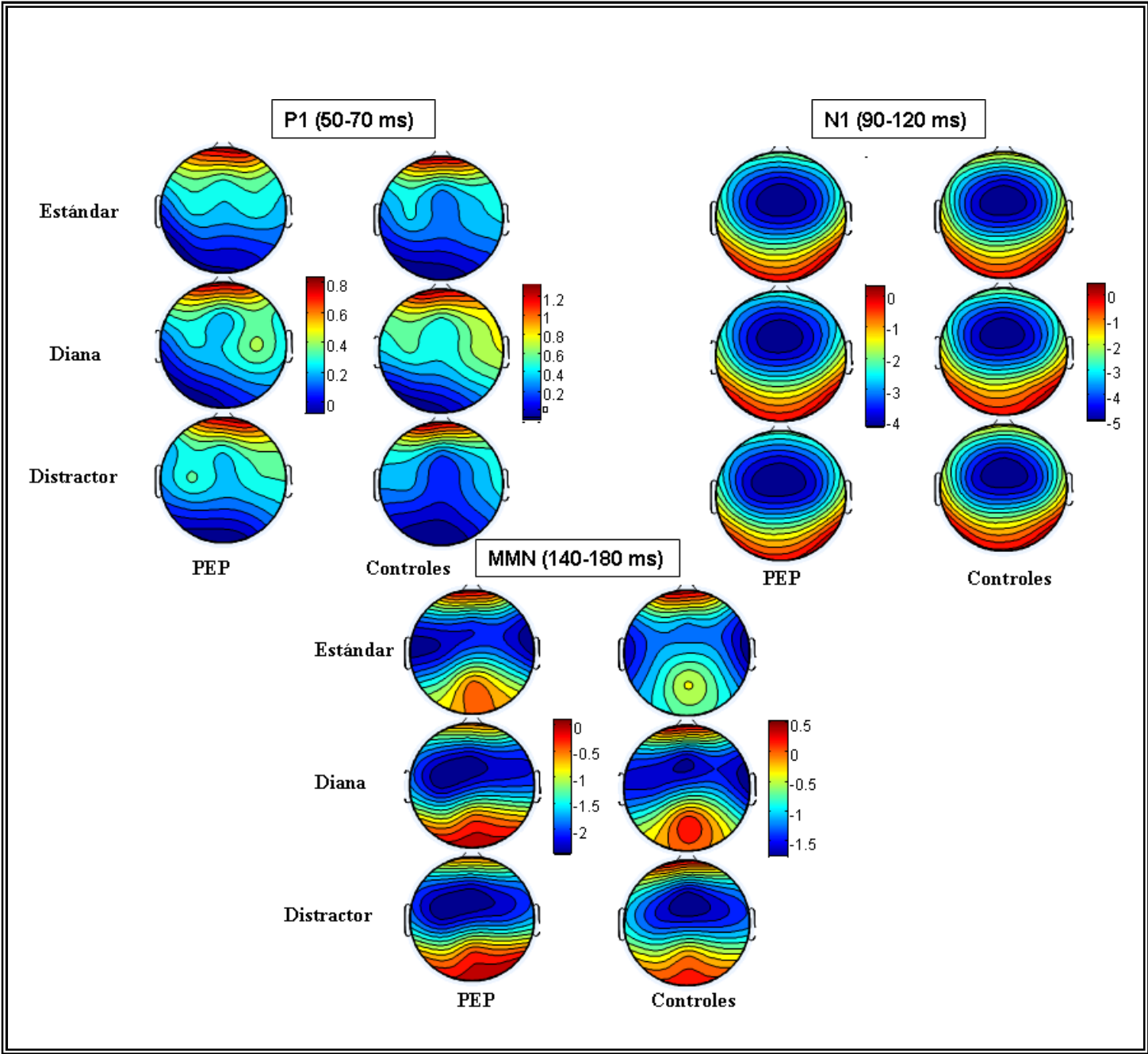


Figura 2. Distribución topográfica en los componentes P2, P3 temprano y P3 tardío en pacientes con PEP y controles.

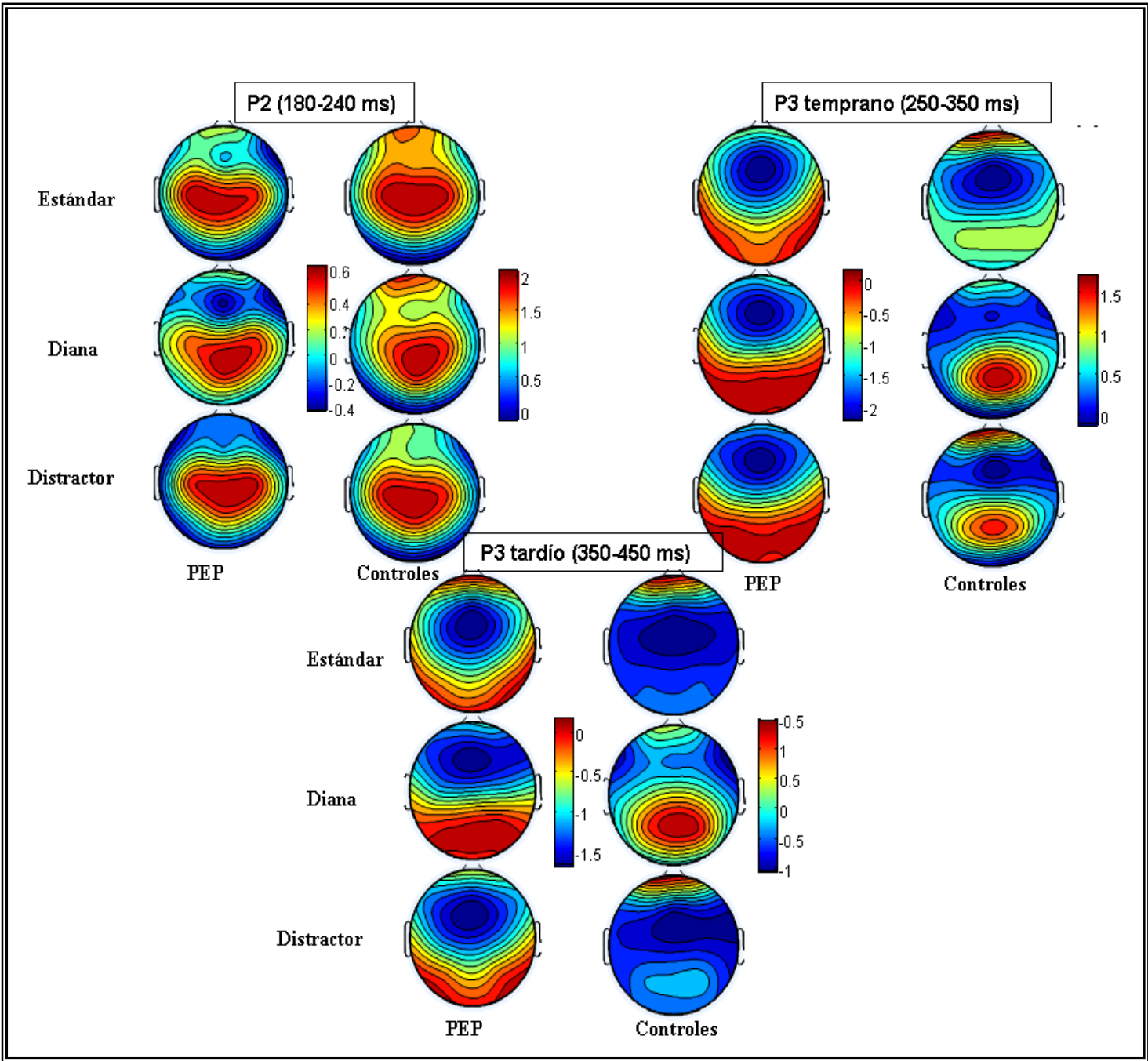


Figura 3. Ondas cerebrales de los grandes promedios del paradigma P3 en pacientes con PEP y controles

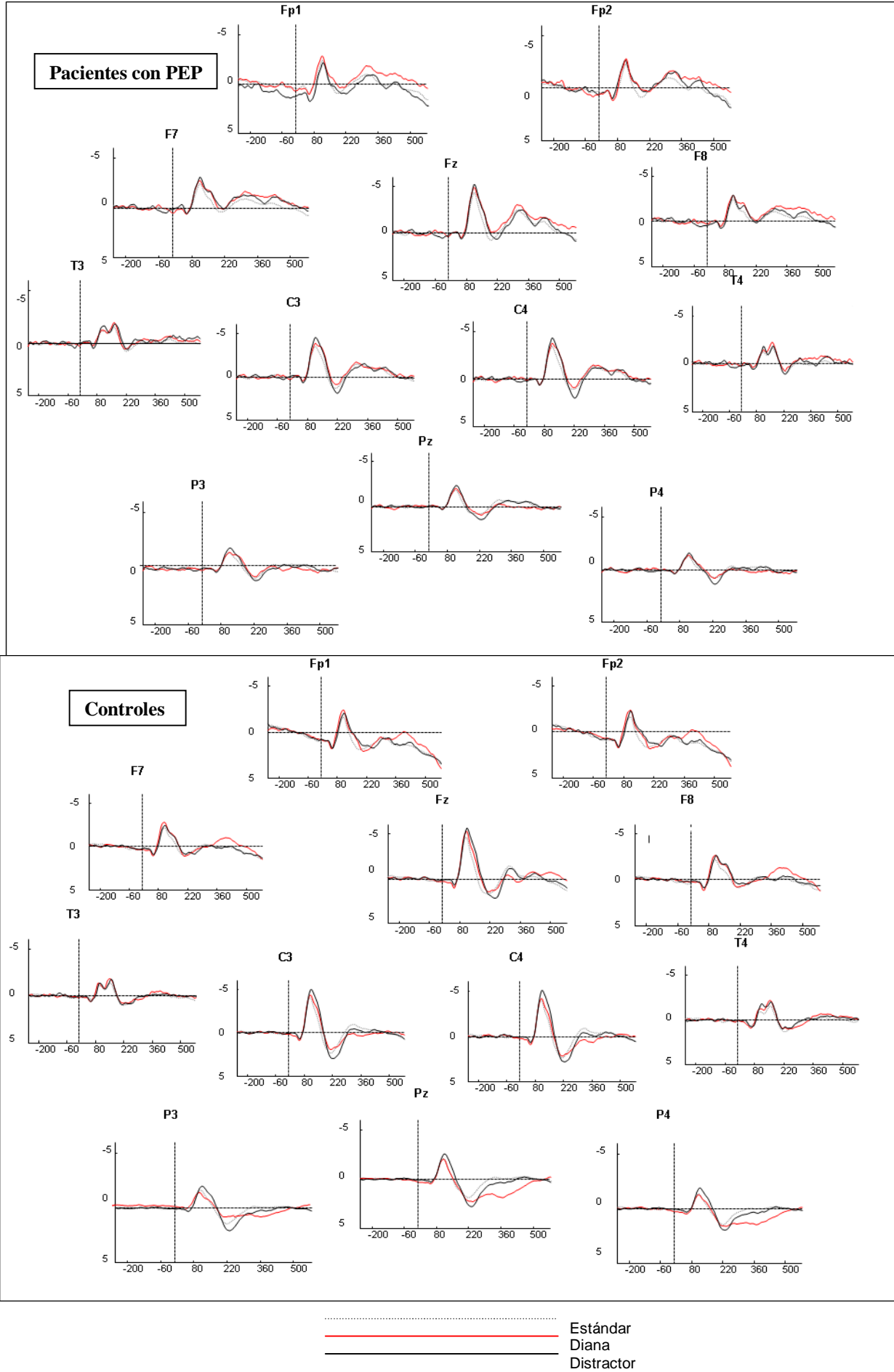


Fig 4. Distribución topográfica de los componentes P50, N1 y P2 del paradigma de doble click en los pacientes con PEP y los controles

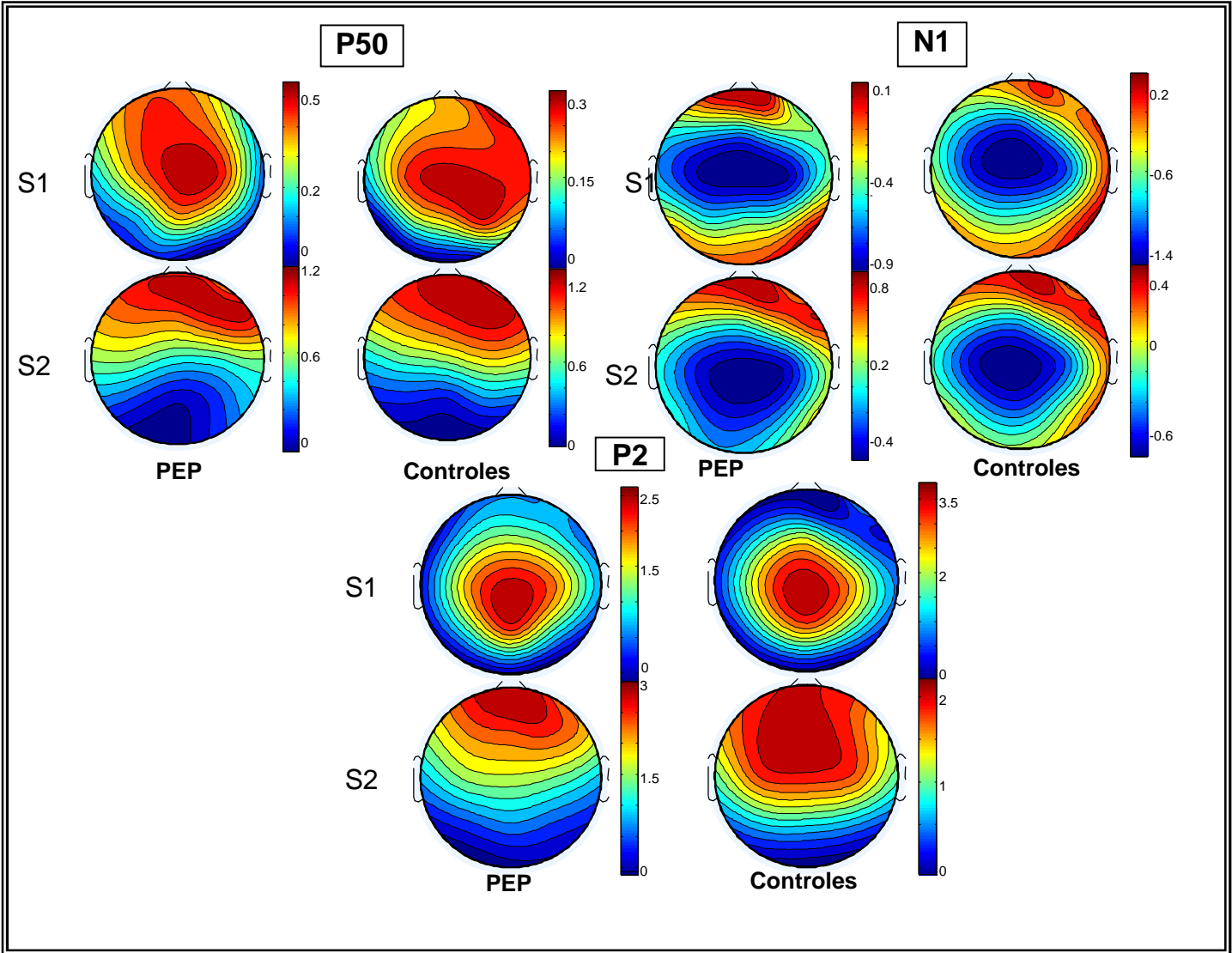


Figura 5. Ondas del gran promedio de los PREs del paradigma de doble click en pacientes con PEP y controles

